SYNTHESE CYTOTOXISCH WIRKSAMER FLAVONOIDE AUS EUPATORIUM–ARTEN

Gonzalo Flores

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0034

Synthese cytotoxisch wirksamer Flavonoide aus Eupatorium - Arten

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Gonzalo Flores
aus
Quito - Ecuador

Mai 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Professor Dr. H. Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1972

Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Para Sigrid

mi dilecta compañera

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	ALLGEMEINER TEIL	2
I.	Synthese von 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (EUPATORETIN) und 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon (EUPATIN)	2
II.	Synthese und Strukturbeweis von 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (EUPATILIN)	8
III.	Synthese von 3',5,6-Trihydroxy-4',7-dimethoxy-flavon	12
IV.	Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon	15
V.	Synthese von EUPALITIN (XL) und EUPATOLITIN (XLVI)	21
VI.	Synthese von 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L)	28
C.	EXPERIMENTELLER TEIL	32
I.	Allgemeine Untersuchungen	32
II.	Synthese von 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (VII) und 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon (IX)	36
III.	Synthese von 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (XV), (Eupatilin)	43
IV.	Synthese von 4',7-Dimethoxy-3',5,6-Trihydroxy-flavon (XXII).	47
V.	Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon (XXXV)	51
VI.	Synthese von 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon, Eupalitin (XL)	59

Seite

VII. Synthese von 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (Eupatolitin) (XLVI) 62

VIII. Synthese von 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L) 66

D. LITERATURVERZEICHNIS 69

A. EINLEITUNG

Nach den Untersuchungen von Kupchan und Mitarb. [1,2,19] ist die cytotoxische Wirkung von Extrakten aus einigen Eupatorium-Arten (Familie Compositae) auf die Anwesenheit methoxylierter Flavone und Flavonole zurückzuführen.

Bei den genannten Flavonoiden EUPATORETIN, EUPATIN, EUPATILIN, EUPALITIN und EUPATOLITIN handelt es sich mit einer Ausnahme um Flavone und Flavonole, die durch eine ziemlich ungewöhnliche 6,7-Dimethoxy-Substitution gekennzeichnet sind. Da die Synthese dieser Verbindungen bisher noch nicht gelungen ist, sollten Syntheseverfahren ausgearbeitet werden, mit denen diese Flavonoide in den für die pharmakologische Untersuchung notwendigen Mengen hergestellt werden können.

Da kürzlich aus einer anderen Compositen-Art (Ambrosia grayi) ebenfalls ein methoxyliertes Flavonol mit ungewöhnlicher A-Ring-Substitution isoliert worden war, sollte auch dessen Synthese in diese Untersuchungsreihe miteinbezogen werden.

B. ALLGEMEINER TEIL

I. Synthese von 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (EUPATORETIN) und 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon (EUPATIN)

Bei Untersuchungen über die cytotoxischen Wirkstoffe von Eupatorium-Arten konnten KUPCHAN und Mitarbeiter [2] im Jahre 1968 aus den Stengeln, Blättern und Blüten von Eupatorium Semiserratum D.C. zwei noch unbekannte Flavone isolieren, die gegen Nasopharynx-Carcinom cytotoxische Wirksamkeit aufwiesen.
Durch Methylierung, Alkaliabbau, KMR- und UV-Spektroskopie wurden für diese Verbindungen, die sie EUPATORETIN und EUPATIN nannten, die Strukturen 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon bzw. 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon aufgestellt.

Synthese und Strukturbeweis der isolierten Eupatoretin und Eupatin standen noch aus.

a) Synthese von 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (Eupatoretin) (VII)

Wir wählten den Syntheseweg, den G. HITZLER [3] bei der Synthese des Vogeletins beschritten hatte: 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon [4] und Isovanillin wurden in 60 %iger Kalilauge zum 2',3-Dihydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-chalkon kondensiert. Dieses ließ sich durch ALGAR-FLYNN [5] und OYAMADA [6,7] -Oxydation mit Wasserstoffsuperoxid in alkoholischer Lösung direkt in das 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon überführen.

Die Synthese wurde im einzelnen wie folgt durchgeführt:
Ausgehend von Phloroglucin (I) und Acetonitril wurde nach HOUBEN-HOESCH Phloroacetophenon [8] (II) dargestellt.
Durch Methylierung mit Dimethylsulfat in Aceton wurde 2-

Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon [4] (III) und durch anschließende Persulfatoxydation nach ELBS [9-12] 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon [4] (IV) erhalten. Nachfolgende partielle Methylierung lieferte 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon [4] (V). Kondensation von V mit Isovanillin in 60 %iger Kalilauge ergab 2',3-Dihydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-chalkon (VI). Der oxydative Ringschluß von VI nach der Methode von ALGAR-FLYNN [5] und OYAMADA [6,7] zum 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (VII) führte in dieser modifizierten erstmals bei der Synthese von Jaceidin angewandte Methode [13,14] in 22 %iger Ausbeute zu einem einheitlichen Produkt.

Synthetisches Eupatoretin zeigte eine Kristalldimorphie mit einem Umwandlungspunkt von 150-152°C und dem Schmelzpunkt von 162-164°C. Natürliches Eupatoretin schmolz nach Literaturangabe [2] bei 146-148°C. Völlige Übereinstimmung zeigten das natürliche Eupatoretin und das von uns synthetisierte Produkt in den KMR-, IR- und UV-Spektren sowie in den Rf-Werten bei der Dünnschichtchromatographie (Polyamid/Methanol Rf des synth. Flavons = 0.61 bzw. des natürl. Flavons = 0.62).

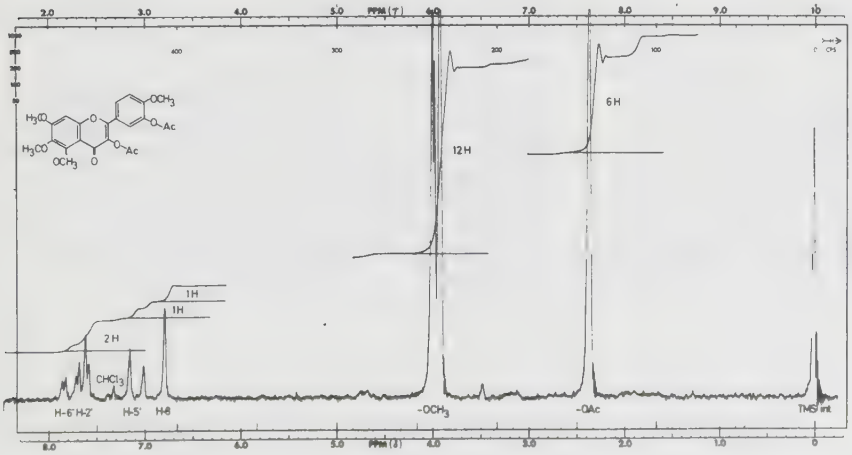


Abb. 1

KMR-Spektrum von synth. Eupatoretin-diacetat

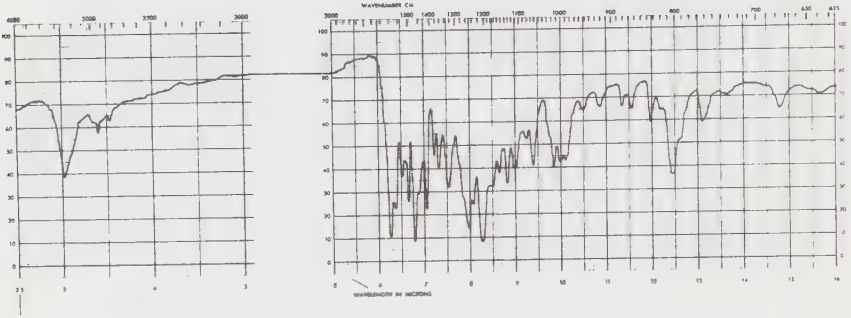


Abb. 2
IR-Spektrum von natürl. Eupatoretin

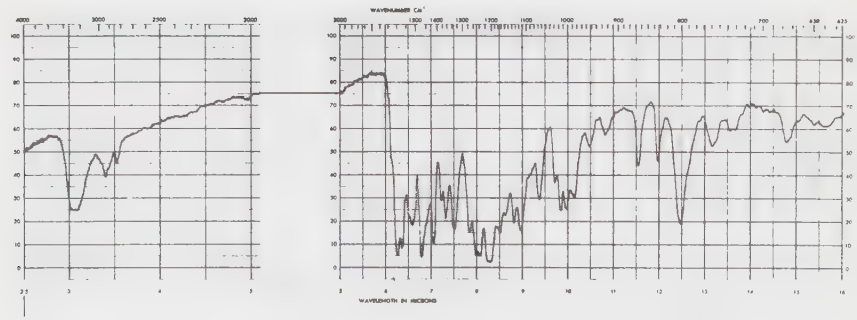


Abb. 3
IR-Spektrum von synth. Eupatoretin

b) Synthese von 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon (IX)

3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (VII) wurde mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol partiell [15] entmethyliert. Nach der bei der Gnaphaliin-Synthese beschriebener Aufarbeitung [16] wurde das 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon (IX) durch Ansäuern der Natriumcarbonatlösung erhalten. Der Schmelzpunkt des isolierten Eupatins und des von uns synthetisierten Flavons IX zeigt keine Depression und lag bei 242-243°C. Das daraus erhaltene Triacetat (X) schmolz wie das aus natürlichem Eupatin hergestellte Acetat bei 219-221°C. Ebenfalls übereinstimmend war das dünnschichtchromatographische Verhalten (Polyamid/Methanol Rf des synth. Flavons = 0.47 bzw. des natürl. Flavons = 0.47) sowie KMR-, IR- und UV-Spektren:

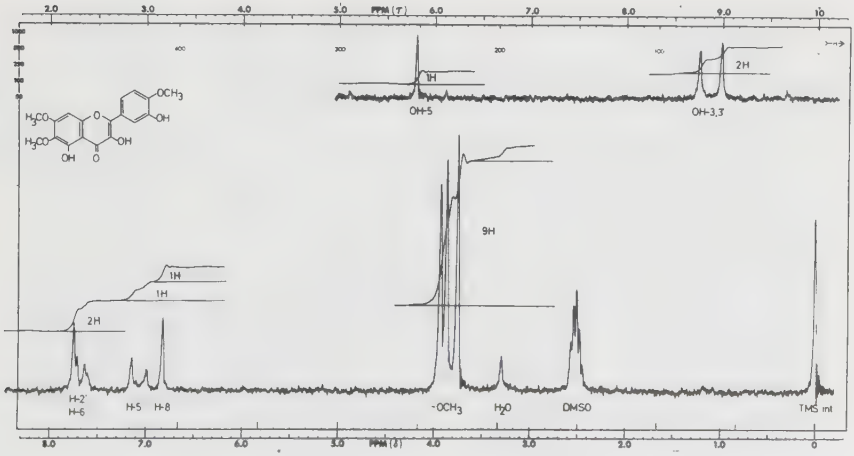


Abb. 4

KMR-Spektrum von synth. Eupatin

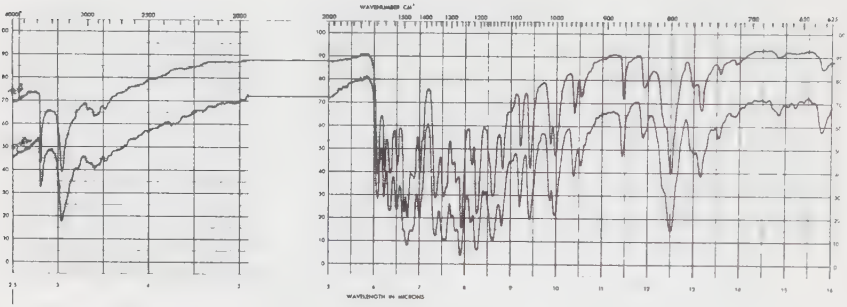
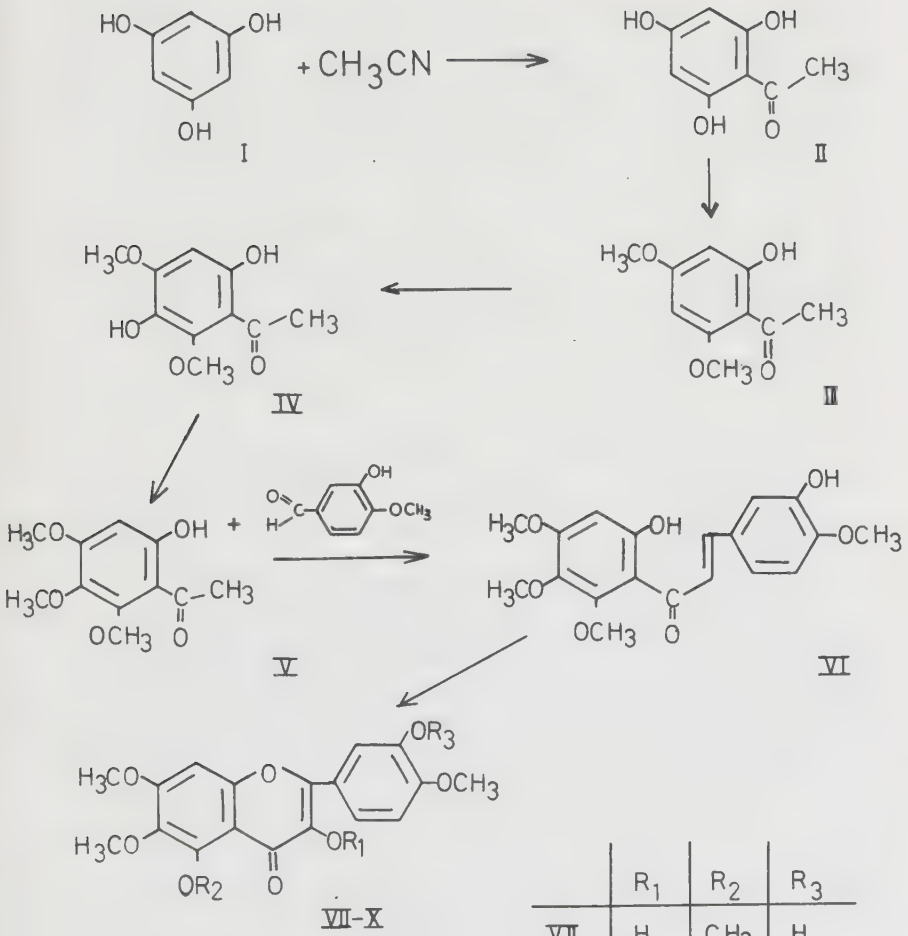


Abb. 5
IR-Überlagerung von isol. und synth. Eupatin

Unabhängig von uns [17] und annähernd gleichzeitig haben Fukui, Matsumoto und Imai [18] die Struktur des Eupatoretins und Eupatins durch Synthese bewiesen.

Die Autoren gingen aus von 3-Benzyloxy-2'-hydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-chalkon [12], das sie mit 30 %igem Wasserstoffsuperoxid und 20 %igem Kalilauge zum 3'-Benzyloxy-3-hydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon in 10 %iger Ausbeute oxidierten. Durch anschließende Entbenzylierung mit Palladium/Kohle in Wasserstoffatmosphäre und partielle Entmethylierung in C-5 mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol wurden 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon bzw. 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon dargestellt.
Die chemischen und physikalischen Eigenschaften stimmten gleichfalls mit denen des Eupatoretins bzw. Eupatins überein.

SYNTHESE VON EUPATORETIN (VII) UND EUPATIN (IX)



	R_1	R_2	R_3
VII	H	CH_3	H
VIII	$COCH_3$	CH_3	$COCH_3$
IX	H	H	H
X	$COCH_3$	$COCH_3$	$COCH_3$

II. Synthese und Strukturbeweis von 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (EUPATILIN)

Im Jahre 1969 berichteten Kupchan und Mitarbeiter [19] über die Isolierung eines neuen Flavons aus den oberirdischen Teilen von Eupatorium Semiserratum D.C., das sie EUPATILIN nannten. CH-Analyse, Abbauversuche, die spektroskopischen Eigenschaften und die Darstellung von Derivaten ergaben für Eupatilin die Struktur 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon.

Sieht man von der unterschiedlichen Substitution des B-Ringes ab, besitzt damit Eupatilin strukturell enge Verwandtschaft mit Pectolinaringenin [20] (5,7,4'-Trihydroxy-6-methoxy-flavon) und mit dem von Bohlman und Zdero [21] aus Centaurea nigerescens isolierten 3',5,7-Trihydroxy-4',6-dimethoxy-flavon.

Um die Struktur des Eupatilins endgültig zu sichern, wählten wir die von L. FARKAS und J. STRELISKY entwickelte Methode [22] zur direkten Synthese von 5,7-Dihydroxy-6-methoxy-flavonen.

Wir kondensierten 2-Hydroxy-4-benzyloxy-5,6-dimethoxy-acetophenon [22] (XI) und Veratrumaldehyd in 74 %iger Ausbeute zum 2'-Hydroxy-4'-benzyloxy-3,4,5',6'-tetramethoxy-chalkon (XII). Hieraus erhielten wir durch Oxydation mit Selendioxid [23,24] 3',4',5,6-Tetramethoxy-7-benzyloxy-flavon (XIII). Versuche, das Flavon XIII mit Aluminiumchlorid in Äther oder Benzol in C-5-Stellung zu entmethylieren führten zu keinem einheitlichen Produkt. Deshalb wurde XIII vorher katalytisch zum 3',4',5,6-Tetramethoxy-7-hydroxy-flavon (XIV) entbenzyliert und dann mit Aluminiumchlorid in abs. Äther zum 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (XV) partiell entmethyliert.

Über die Synthese des Flavons XV berichtete ebenfalls einige Monate später eine japanische Forschergruppe [25].

Hierfür gingen sie von 2,4-Dibenzyloxy-3-methoxy-6-(3,4-dimethoxybenzoyloxy)-acetophenon, das aus 2,4-Dibenzyloxy-6-hydroxy-3-methoxy-acetophenon [26] und 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid in 24 %iger Ausbeute. Durch Umlagerung nach BAKER-VENKATARAMAN [27,28] erhielten sie das 2,4-Dibenzyloxy-6-hydroxy-3-methoxy-ω-(3,4-dimethoxybenzoyl)-acetophenon, durch Erhitzen in Natriumacetat/Eisessig den Ringschluß zum 7-Benzyloxy-5-hydroxy-6,3',4'-trimethoxyflavon und schließlich durch katalytische Hydrierung das 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (XV) mit dem Schmelzpunkt 241-242°C.

Der Mischschmelzpunkt des von uns synthetisierten Flavons XV und von natürlichem Eupatilin zeigte keine Depression und lag bei 234-236°C. Die Rf-Werte beider Verbindungen bei der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/BPA: Rf = 0.75) stimmten ebenfalls überein.

Erhebliche Abweichungen fanden wir jedoch in den Schmelzpunkten der Diacetate. Während wir für das Eupatilindiacetat (XVI) den Schmelzpunkt 165-167°C feststellen konnten, wurde für die gleiche Verbindung von Fukui und Mitarb. [25] den Schmelzpunkt mit 154-155°C und von Kupchan und Mitarb. [19] mit 220-221°C angegeben. Dem entgegen zeigt der Vergleich zwischen den von uns und den von den genannten Autoren für das Eupatilindiacetat angegebenen KMR-Daten (einschließlich des für das C-5-Acetat charakteristischen Signals bei δ = 2.49) völlige Übereinstimmung.

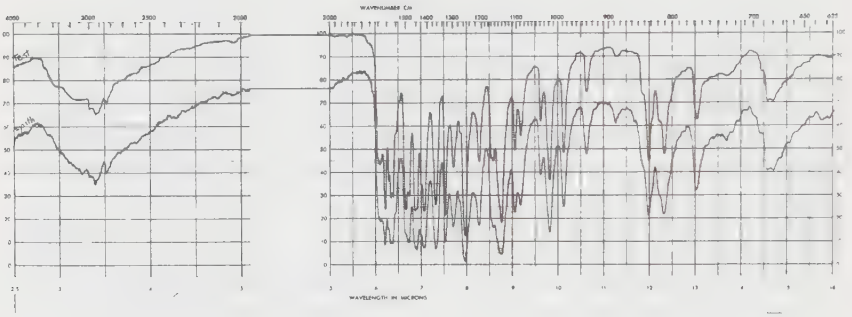


Abb. 6
IR-Überlagerung von isol. und synth. Eupatilin

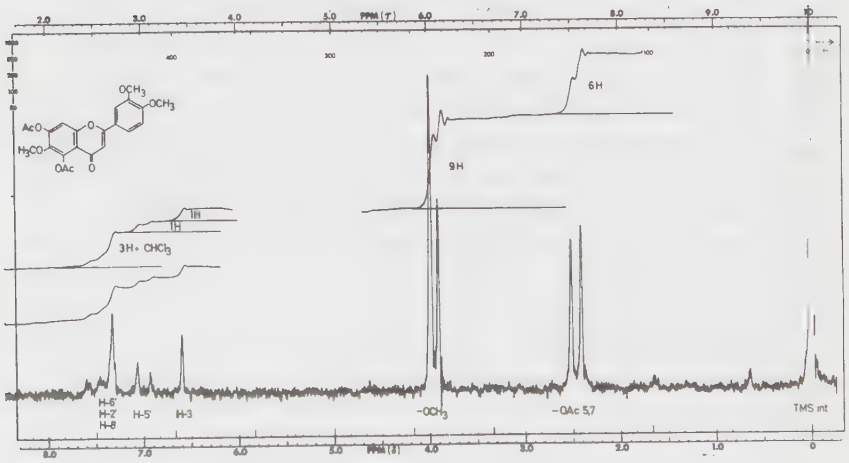
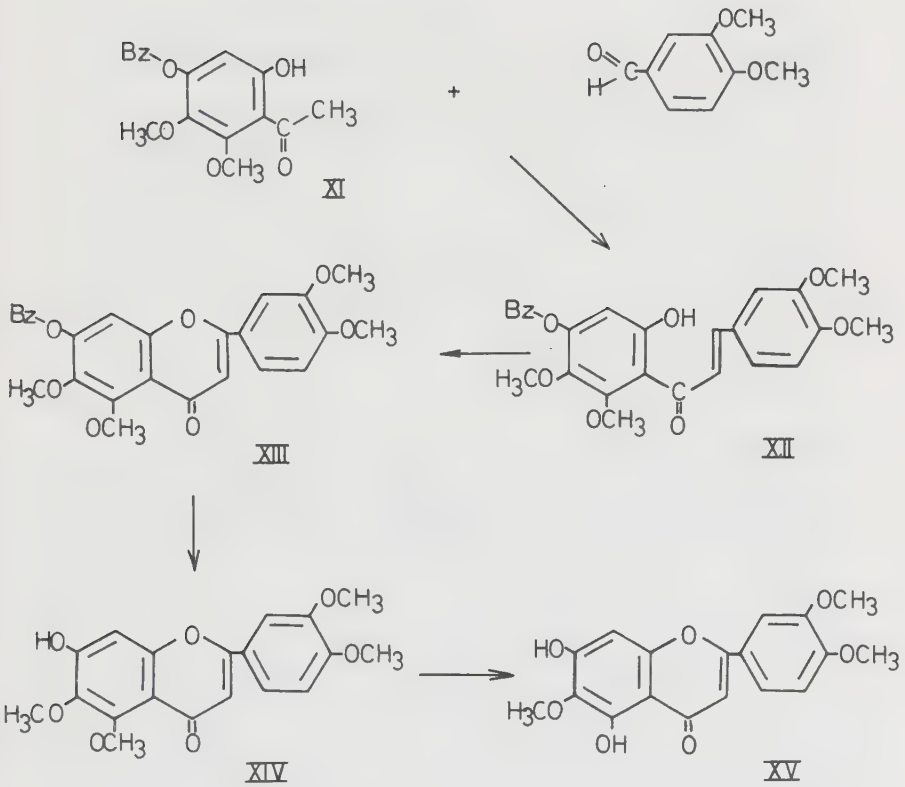


Abb. 7
KMR-Spektrum von synth. Eupatilindiacetat

SYNTHESE VON EUPATILIN (XV)



Bz = Benzyl

III. Synthese von 3',5,6-Trihydroxy-4',7-dimethoxy-flavon

Bei Untersuchungen über die flavonoiden Bestandteile in den Blättern von Tanacetum vulgare L. berichtete T.A. Geissman [29] im Jahre 1970 über die Isolierung einer Verbindung von Schmelzpunkt 232-234°C.
Die UV- und KMR-spektroskopischen Daten deuteten auf das noch unbekannte 4',7-Dimethoxy-3',5,6-trihydroxy-flavon.

Zum Strukturbeweis gingen wir von 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon [4] (IV), das sich mit dem Chlorid der 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure [30] nach der Methode von EINHORN [31] in Pyridin zum 2,4-Dimethoxy-3,6-di(4-methoxy-3-benzyloxy)benzoyloxy-acetophenon (XVII) acylieren und nach BAKER-VENKATARAMAN [27,28] zum 1[2-Hydroxy-5(4-methoxy-3-benzyloxy)-benzoyloxy-4,6-dimethoxy]phenyl-3(4-methoxy-3-benzyloxy)phenylpropandion (XVIII) umlagern ließ. Der Ringschluß erfolgte nach mehrstündigem Kochen in Natriumacetat-Eisessig, wobei das 4',5,7-Trimethoxy-6-(4-methoxy-3-benzyloxy)-benzoyloxy-3'-benzyloxy-flavon entstand, welches nach Verseifung 6-Hydroxy-4',5,7-trimethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XX) lieferte.
Durch katalytische Hydrierung erhielten wir 3',6-Dihydroxy-4',5,7-trimethoxy-flavon (XXI) und durch partielles Entmethylieren mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol 3',5,6-Trihydroxy-4',7-dimethoxy-flavon (XXII).

Der Schmelzpunkt von XXII lag bei 256-258°C, der des natürlichen Flavons bei 232-234°C. Eine vergleichende DC-Untersuchung auf Kieselgel im System Benzol/Pyridin Ameisensäure (72:18:10) zeigte deutliche Rf-Unterschiede: synth. Flavon Rf = 0.80, natürl. Flavon Rf = 0.74. Damit konnte die oben angegebene Struktur nicht bestätigt werden.
Bei einer später durchgeführten Überprüfung der chromato-

graphischen und spektroskopischen Daten der isolierten Substanz:

DC: Kieselgel/BPA Rf = 0.74
Polyamid/MeOH Rf = 0.43

UV: λ_{max}(MeOH) 340,277,243 nm

KMR: Drei Methoxygruppen bei δ = 3.80, 3.88, 3.90, C_5-Hydroxylgruppe bei δ = 13.02, fünf aromatische Protonen bei δ = 7.70 (2',6'-H), 6.60 (3-H), 7.10 (5'-H), 6.91 (8-H),

und dem anschließenden Vergleich mit dem von uns synthetisierten Eupatilin (5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon) ergab völlige Übereinstimmung. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression und lag bei 234-235°C.

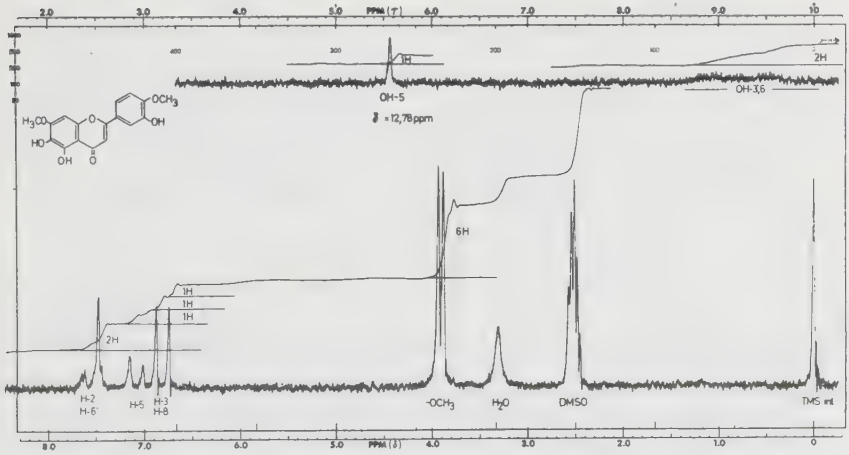
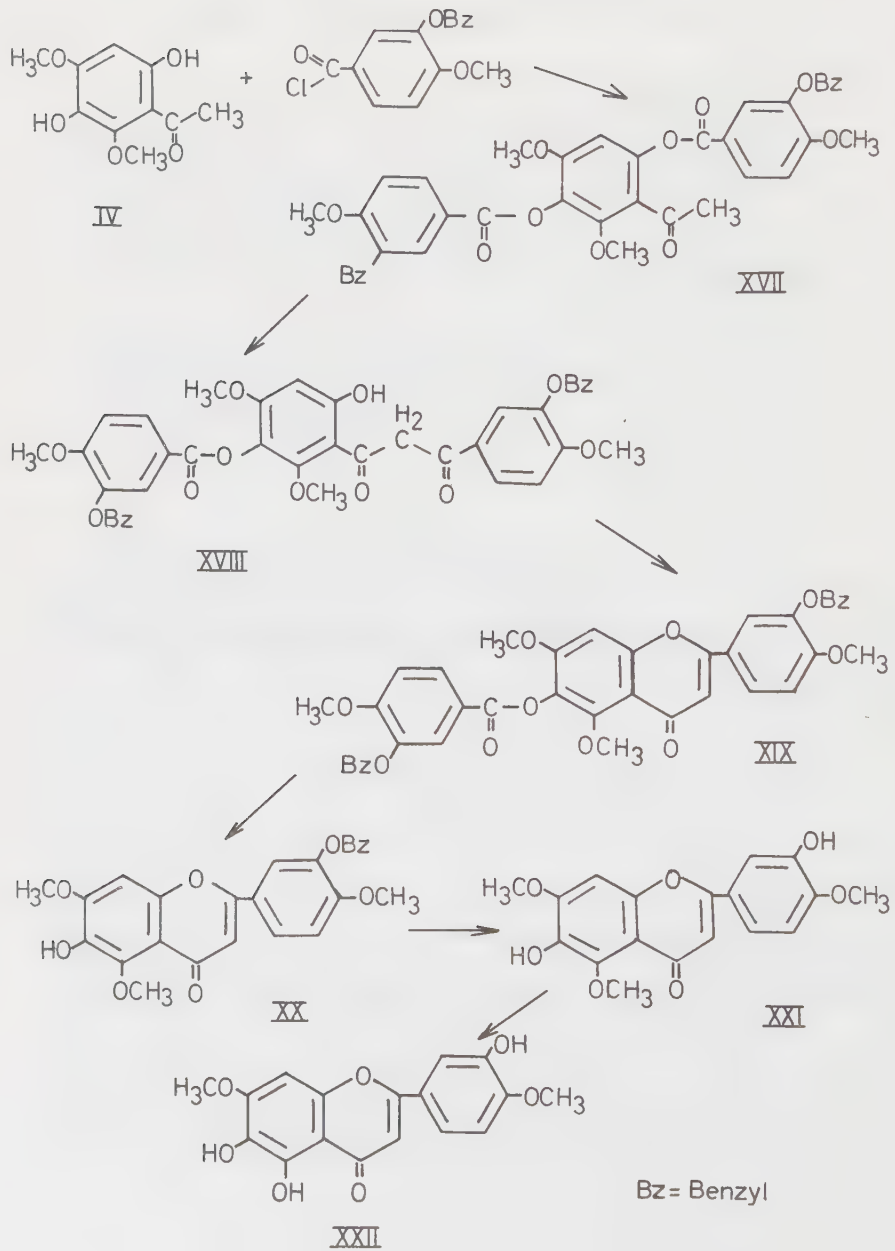


Abb. 8
KMR-Spektrum von 3',5,6-Trihydroxy-4',7-dimethoxy-flavon.

SYNTHESE VON 3',5,6-TRIHYDROXY-4',7-DIMETHOXY-FLAVON (XXII)



IV. Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon

Im Jahre 1967 berichteten HERZ und ANDERSON [32] über die Isolierung eines bisher noch nicht bekannten Flavonols aus den oberirdischen Teilen von Ambrosia grayi NELSON. Auf Grund vergleichender UV- und KMR-Spektroskopie, sowie der Ergebnisse von Acetylierung und Methylierung nahmen die Autoren an, daß es sich bei dieser Verbindung um das 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon handelte.

Einen ersten Versuch, die postulierte Struktur zu beweisen unternahm G. MAURER [16] im Jahre 1970. Es gelang ihm, ausgehend von 2'-Hydroxy-3',4,4',5',-6'-pentamethoxy-chalkon [16] durch oxidativen Ringschluß das 3-Hydroxy-4', 5,6,7,8-pentamethoxy-flavon und durch partielle Entmethylierung in C-5, das 3,5-Dihydroxy-4',6,7,8-tetramethoxy-flavon rein darzustellen.

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des isolierten und synthetisierten Flavons erwiesen sich jedoch als verschieden voneinander. Eine Überprüfung der UV- und KMR-spektroskopischen Daten beider Verbindungen führten dann zu der Annahme, eine der vier Methoxygruppen müsse in 3-Stellung lokalisiert sein. Man schlug als neue Struktur 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon vor.

Zum Strukturbeweis synthetisierten wir dieses Flavonol in folgender Weise:
Nach einer modifizierten Vorschrift [33] wurde Pyrogallol mit Benzylchlorid, Kaliumcarbonat in Dimethylformamid mit 92 %iger Ausbeute zum 1,2,3-Tribenzyloxy-benzol (XXIV) benzyliert. Wir oxidierten dieses mit Salpetersäure zum 2,6-Dibenzyloxy-1,4-benzochinon [34] (XXV), reduzierten mit Natriumdithionit zum 2,6-Dibenzyloxy-1,4-dihydrochinon [34] (XXVI) und erhielten durch Methylieren das 2,6-Dibenzyloxy-1,4-dimethoxy-benzol [35,52] (XXVII).

Im Gegensatz zu der von T.A. GEISSMAN [36] angewandten Methode, gelang es uns erstmals, Bedingungen auszuarbeiten, die vom 2,6-Dibenzyloxy-1,4-dimethoxy-benzol (XXVII) unter FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung und gleichzeitiger partieller Entbenzylierung in 42 %iger Ausbeute direkt zum 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (XXVIII) führte. Als Nebenprodukt entstand in 34 %iger Ausbeute ein farbloses, kristallines Produkt von Schmp. 165-170°C (s. Seite 18). Die anschließende Oxydation von XXVIII nach ELBS [9-12] entstand das 2,5-Dihydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon [37] (XXIX). In Abänderung der Vorschrift von H. LEE und C. TAN [38] methylierten wir das Acetophenon XXIX mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Petroläther (30-50°C)/Benzol (2:1) zum 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,5,6-trimethoxy-acetophenon (XXX). Die Ausbeute betrug hier 75 %. Das Acetophenon XXX wurde nach BELLINO und Mitarb. [38] mit p-Hydroxy-benzaldehyd zum bisher noch nicht beschriebenen 2',4-Dihydroxy-4'-benzyloxy-3',5',6'-trimethoxy-chalkon (XXXI) kondensiert und dann in alkoholischer Natronlauge mit 15 %iger Wasserstoffsuperoxid nach ALGAR-FLYNN [5] und OYAMADA [6,7] zum 3,4'-Dihydroxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XXXII) oxidiert.

Die Methylierung der noch freien C_3- und $C_{4'}$-OH-Gruppen verlief glatt in wasserfreien Aceton mit Kaliumcarbonat und überschüssigem Dimethylsulfat. Wir erhielten 7-Benzyloxy-3,4',5,6,8-pentamethoxy-flavon (XXXIV) in 82 %iger Ausbeute. Die gleichzeitige Entbenzylierung und C_5-Entmethylierung von XXXIV mit Aluminiumchlorid in Äther bei Raumtemperatur ergab 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon (XXXV) in 46 %iger Ausbeute.

Der Mischschmelzpunkt des synthetischen und natürlichen Flavonols ergab keine Depression und lag bei 170-171°C, der der Diacetatderivate zeigte eine geringe Abweichung:

synth. Produkt 137-138°C, natürl. Produkt laut Literatur 134-135°C.

Die Rf-Werte beider Flavonole bei der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/BPA Rf = 0.76) zeigten völlige Übereinstimmung. Auch die UV-, IR- und KMR-Spektren wiesen auf völlige Identität beider Substanzen hin.

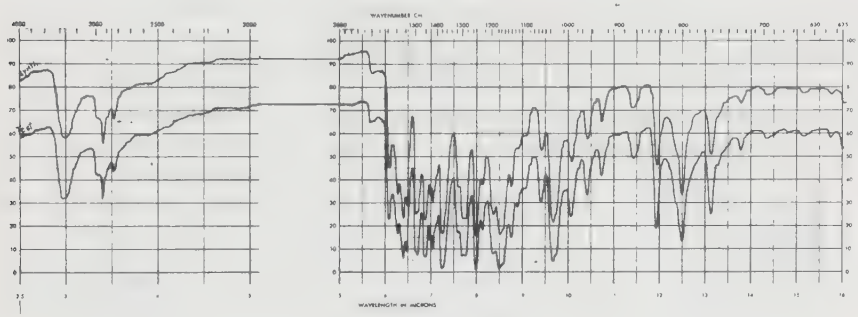


Abb. 9

IR-Überlagerung von isol. und synth. 5,7-Dihydroxy-3,4', 6,8-tetramethoxy-flavon.

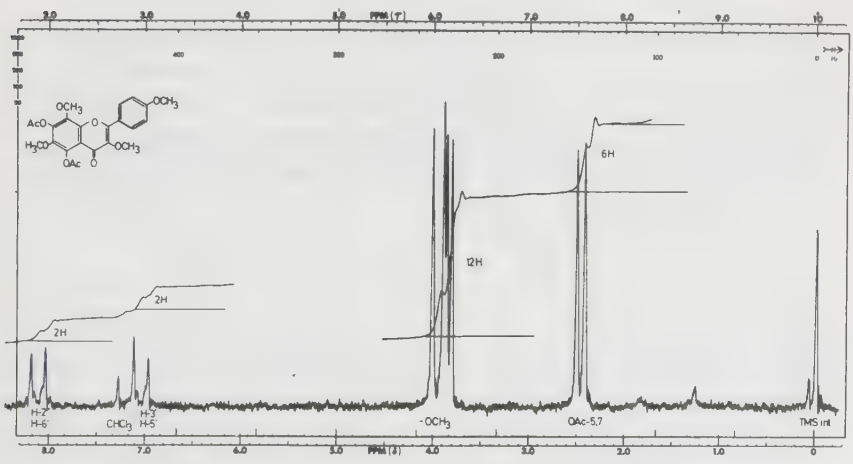


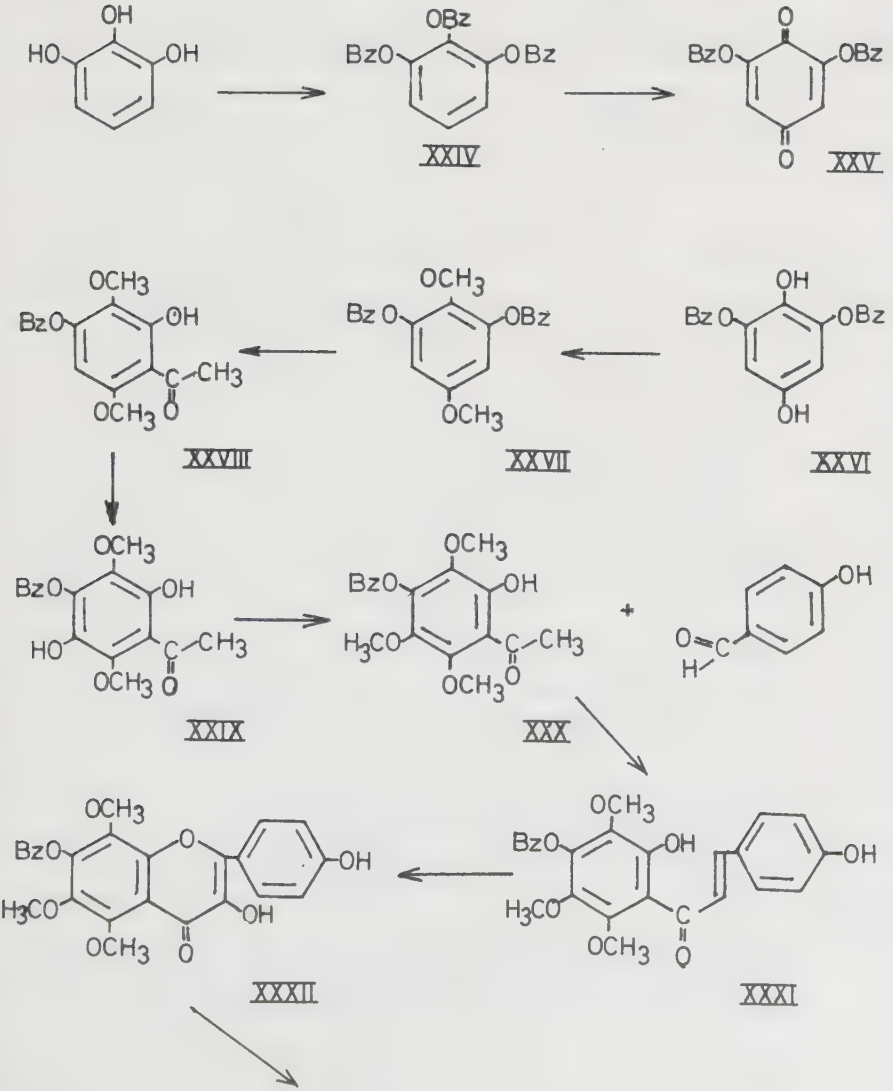
Abb. 10

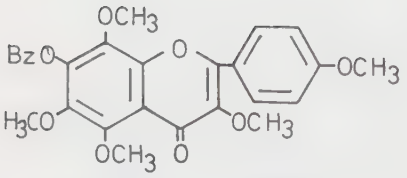
KMR-Spektrum von 5,7-Diacetoxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon.

Über einen neuen Weg der Iretol-Darstellung?

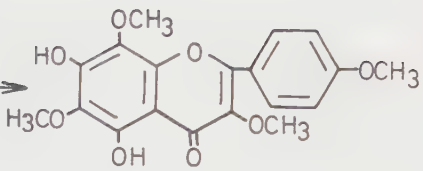
Bei der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 2,6-Dibenzyloxy-1, 4-dimethoxy-benzol (XXVII) als Ausgangsverbindung zur Darstellung von 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (XXVII) war neben diesem in 36 %iger Ausbeute ein zweites Produkt entstanden, das bei 165-167°C schmolz. Die Molekulargewichtsbestimmung und das KMR-Spektrum deuteten auf ein Tribenzylderivat. Wir hydrierten dieses Produkt mit Palladium/Kohle als Katalysator und erhielten eine Verbindung, die nach dem KMR-Spektrum auf ein Trihydroxy-anisol hindeutete. Der Schmelzpunktvergleich (186-187°C) sowie die Bildung des Triacetats (Schmp. 47-49°C) sprachen für 2,4,6-Trihydroxy-anisol (Iretol). Da es sich bei dem Produkt laut KMR-Spektrum um kein Tribenzyl-iretol handeln kann, muß eine Benzylgruppe direkt an den Kern gebunden sein.
Eine solche, bei der Darstellung von substituierten Acetophenonen bisher nicht beobachtete Reaktion wäre deshalb von besonderem Interesse, weil sie eine elegante Darstellungsmethode für Iretol, eine wichtige Schlüsselsubstanz für die Synthese einer Reihe von Flavonen, eröffnen würde. Iretol war bisher nur durch Alkaliabbau entsprechend substituierte, natürlich vorkommende Flavone (Tectorigenin [57,59]) oder durch eine aufwendige Mehrstufensynthese [58] zugänglich.

SYNTHESE VON 5,7-DIHYDROXY 3,4',6,8-TETRAMETHOXY-FLAVON (XXXV)

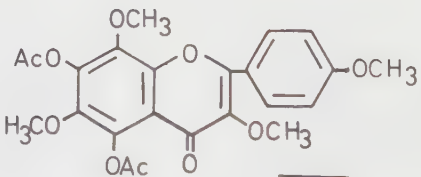




XXXIV



XXXV



XXXVI

Bz = Benzyl

Ac = Acetyl

V. Synthese von EUPALITIN (XL) und EUPATOLITIN (XLVI)

Aus Eupatorium ligustrinum D.C. isolierten im Jahre 1970 L. QUIJANO und Mitarb. [40] zwei noch unbekannte Flavon-3-O-rhamnoside, die sie Eupalin und Eupatolin nannten.

Elementaranalyse, Alkaliabbau, spektroskopische Eigenschaften und die Untersuchung von Acyl- und Methylderivaten ergaben für die diesen Glykosiden zugrunde liegenden Aglykone - Eupalitin und Eupatolitin - die Strukturen 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon bzw. 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon.

Der Strukturbeweis dieser Verbindungen durch Synthese stand noch aus.

a) Synthese von 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon

Wir wählten hierfür den Syntheseweg, den FARKAS, NOGRADI und VERMES [41] im Jahre 1966 bei der Synthese des Pendulins [56] beschritten hatten: das durch oxidativen Ringschluß des 2'Hydroxy-4',5',6'-trimethoxy-4-benzyloxy-chalkons [41] entstandene 3-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (XXXVII) entbenzylierten wir unter Palladium/Kohle-Katalyse mit Wasserstoff zum 3,4'-Dihydroxy-5,6,7-trimethoxy-flavon (XXXVIII).
Mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß in einer Mischung aus Eisessig/konz. Salzsäure (1:1) führte unter partieller Entmethylierung in 71 %iger Ausbeute zum 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (XL).

Der Mischschmelzpunkt des natürlichen und synthetischen Flavons ergab keine Depression und lag bei 290-292°C, der des Triacetatderivats (XLI) lag bei 209-211°C und zeigte ebenfalls Übereinstimmung.

Die KMR-Daten des synth. und natürl. Produktes stimmten, wie aus der Vergleichstabelle 1 hervorgeht, gut überein.

IR - Spektren:

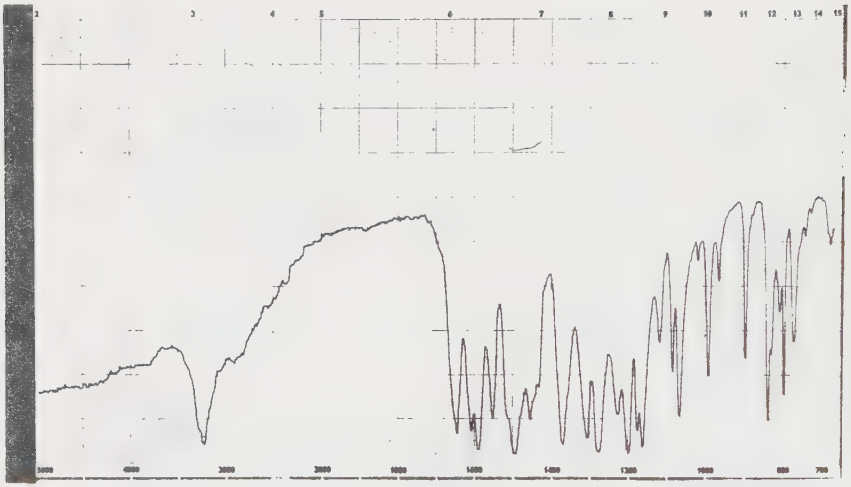


Abb. 11

IR - Spektrum von natürlichem Eupalitin

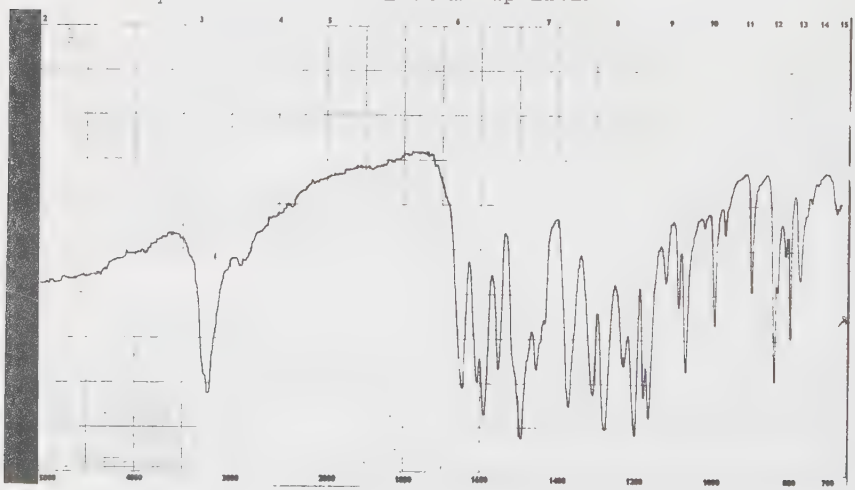


Abb. 12

IR - Spektrum von synth. 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon

[illegible]

Tabelle 1

	4-Phenyl-flavone	3-Phenyl-flavone	Methoxyl-flavone	Acetyl-flavone
		3',4'	6,7	3,4',5
[illegible]	5.92(s)	7.27(d) J=9	3.91(s)	2.36(s)
[illegible]		[illegible]	[illegible]	2.53'(s)
				2.53(s)
Syntex	5.91(s)	7.27(d) J=8.5	3.87(s)	2.32(s)
Diosm.		7.82(d) J=8.5	3.97(s)	(6 Fr.)
				2.48 (s)

[illegible]

[illegible] 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon

[illegible] 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon [XIII] [illegible] mit 3,4-Dibenzyloxy-benzaldehyd in Gegenwart von Piperidin zu dem 2'-Hydroxy-3,4',5'-trimethoxy-3,4-dibenzyloxy-chalkon (XIII), welches bei erhöhter Temperatur mit [illegible] zu dem [illegible] in der Position 3 [illegible] cyclisiert wurde. Durch Hydrierung mit Pd/C in Dioxan wurden die Benzylgruppen abgespalten und 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (XIV).

Durch entsprechende Reaktion von XIII mit Phenylhydrazin in Äthanol/HCl, Behandeln [illegible] mit dem 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (XIV) in 62 Ausbeute.

In beiden Fällen der [illegible] (225-227°), das Triacetylderivat (XVII) (179°) zeigten mit denen der

für das natürl. Flavon angegebenen Daten völlige Übereinstimmung.

Die KMR-Vergleichswerte sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

KMR-Spektren der Tetracetatderivate:
(δ,$CDCl_3$,TMS)

T a b e l l e 2

	A-Ring-Protonen H-8	B-Ring Protonen H-5',2',6'	Methoxyl-Protonen C-6,7	Acetyl-Protonen 3,3',4',5
isol. [40] Subst.	6.91(s)	7.34(d)J=9 7.73(d)J=2 7.75(m)	3.87(s) 3.97(s)	2.32(s) 2.42(s)
synth. Subst.	6.91(s)	7.36(d)J=8 7.65-7.90(m)	3.87(s) 3.97(s)	2.30(s) 2.48(s)

Nach unserer vorläufigen Mitteilung [17] berichteten im gleichen Jahr D.M. SMITH, C.W. GLENNIE und J.B. HARBONE [42] über die Isolierung von Eupalitin und Eupatolitin aus den Blättern von Ipomopsis agregata. Diese Flavonole sind in der Pflanze in der Form ihrer 3-O-Galaktoside enthalten. Auf Grund von chromatographischen und massenspektroskopischen Untersuchungen konnten die Autoren die Struktur beider Aglykone ebenfalls bestätigen.

IR - Spektren:

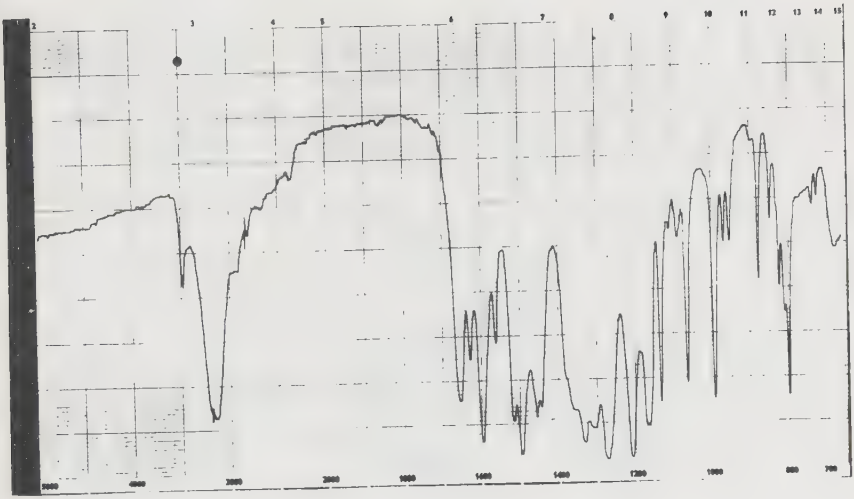


Abb. 13

IR - Spektrum von natürlichem Eupatolitin

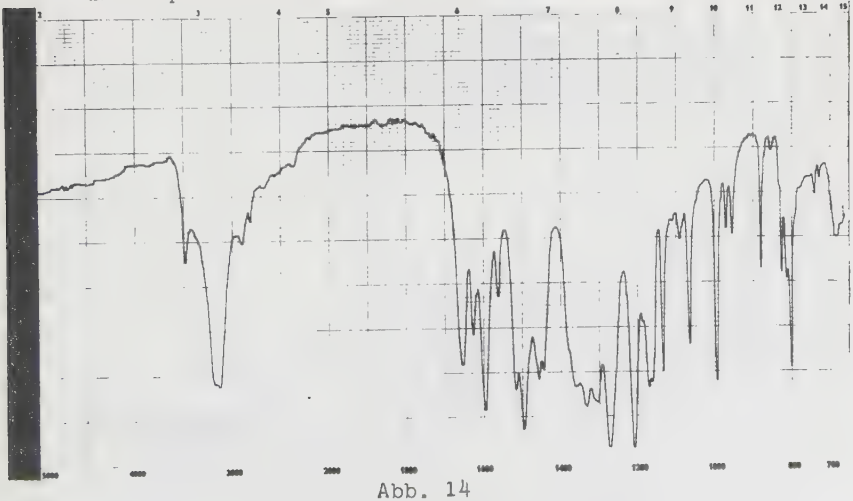
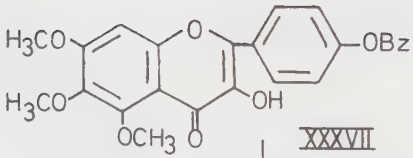


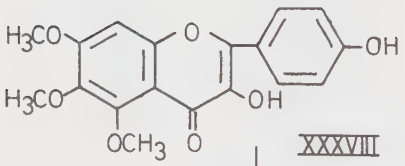
Abb. 14

IR-Spektrum von synth. 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon

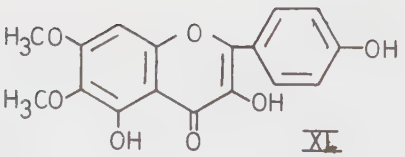
SYNTHESE VON EUPALITIN (XL)



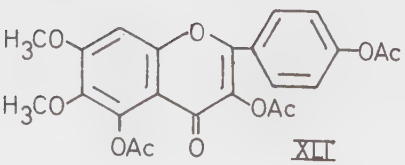
XXXVII



XXXVIII



XL

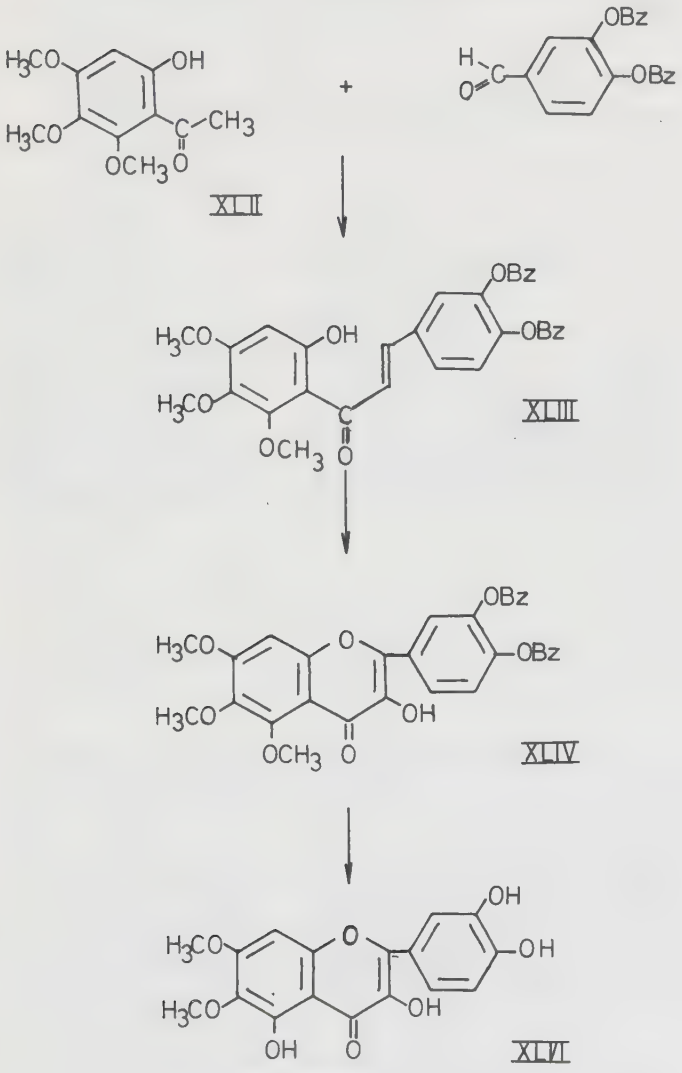


XLI

Bz = Benzyl

Ac = Acetyl

SYNTHESE VON EUPATOLITIN (XLVI)



Bz = Benzyl

VI. Synthese von 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L)

Im Jahre 1970 isolierte T.A. Geissman [29] aus den oberirdischen Teilen von Eupatorium confortiflorum eine flavonoide Verbindung von Schmelzpunkt 188-189°C, der auf Grund der angestellten Untersuchungen (Elementaranalyse, IR- und UV-Spektroskopie) die Struktur des noch unbekannten 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavons zuerkannt wurde.

Zum Strukturbeweis synthetisierten dieses Flavonol auf folgender Weise:

Das aus Phloroglucinmonomethyläther [43] und Methoxyacetonitril durch HOESCH-Synthese dargestellte 2,4-Dihydroxy-6, ω -dimethoxyacetophenon [43] (XLVIII) wurde durch Persulfatoxydation nach ELBS [8-11] in das 2,4,5-Trihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon (XLIX) übergeführt. Das Acetophenon XLIX wurde mit Veratrumsäureanhydrid [44] nach einem von KUHN und LÖW [43] modifizierten ALLAN-ROBINSON-Verfahren [44-45], unter gleichzeitiger Entmethylierung der C-5-Methoxygruppe in 62 %iger Ausbeute zum 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L) kondensiert.

Der Schmelzpunkt von L lag bei 258-260°C und zeigte damit eine erhebliche Abweichung von dem des natürlichen Produktes.
Bei einer Überprüfung des Schmelzpunktes der isolierten Substanz konnten wir eine Kristalldimorphie feststellen, wobei der Umwandlungspunkt bei 188°C und der Schmelzpunkt bei 196-197°C lagen. Ein anschließender Vergleich mit dem entsprechenden Strukturisomeren Centaureidin [46] (3,4',6-Trimethoxy-3',5,7-trihydroxy-flavon, Schmp. 196°C) ergab bei der Bestimmung des Mischschmelzpunktes keine Depression, das dünnschichtchromatographische Verhalten war

ebenfalls übereinstimmend: Polyamid/Chloroform-Äthylacetat-Methanol (60:20:10) Rf = 0.84.

Das UV-Spektrum der natürlichen Verbindung - λ_{max} (MeOH) 255 nm (log. ε = 4.2460), 350 nm (log. ε = 4.3132) stimmte mit den für Centaureidin angegebenen UV-Daten gut überein.

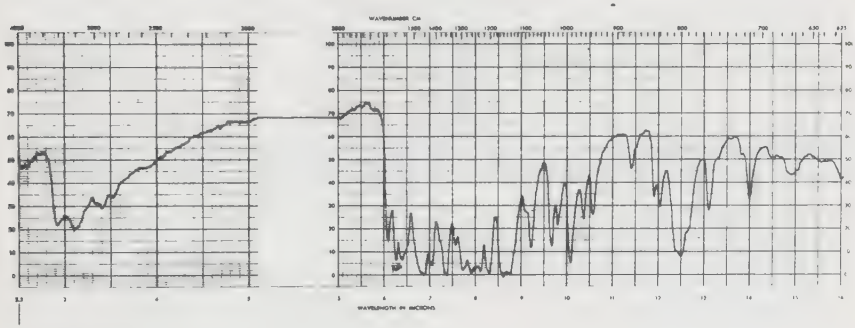


Abb. 15

IR-Spektrum der aus Eupatorium confort. isolierten Verbindung.

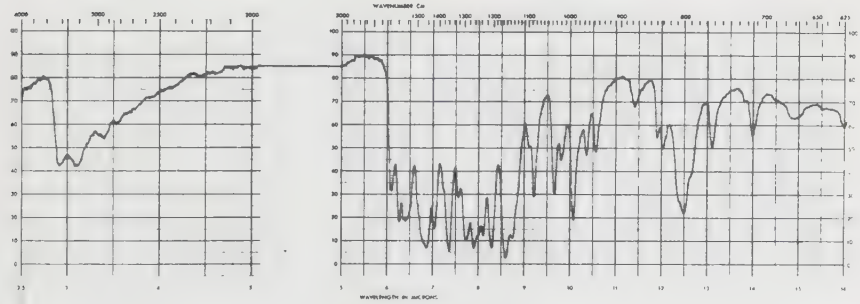


Abb. 16

IR-Spektrum von Centaureidin.

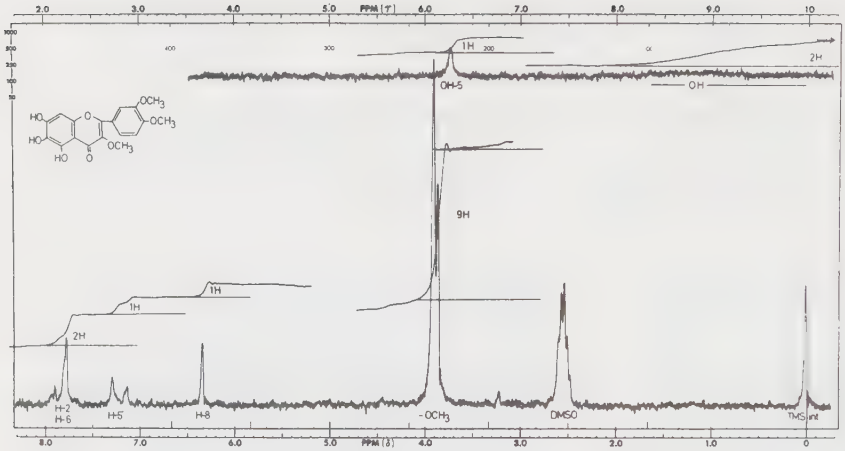
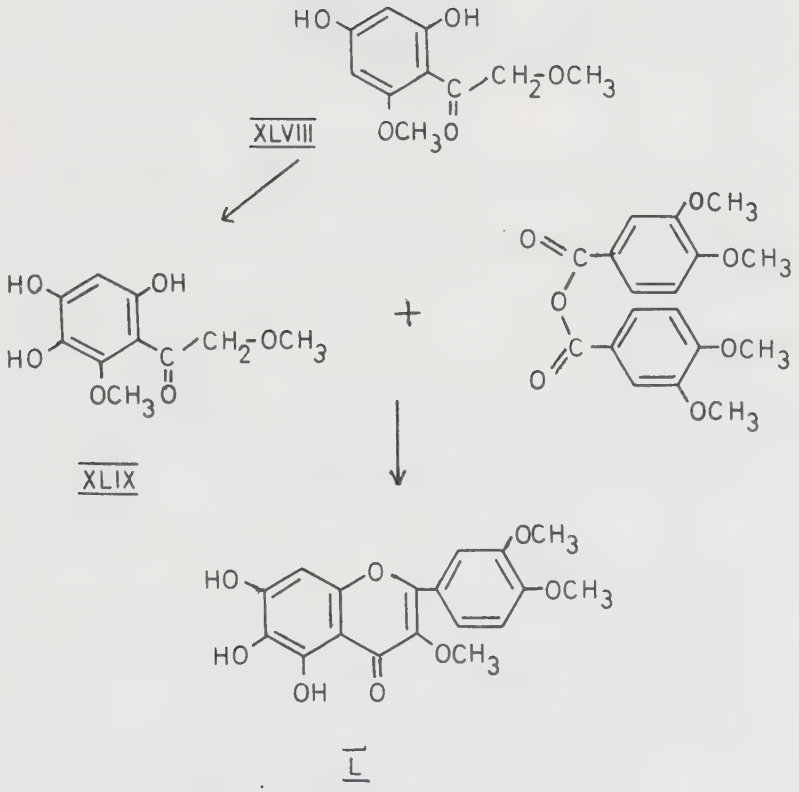


Abb. 17

KMR-Spektrum von 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L)

SYNTHESE VON 3,3',4'-TRIMETHOXY-5,6,7-TRIHYDROXY-FLAVON (L)



C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Allgemeine Untersuchungen

1. Chromatographie

a) Dünnschichtchromatograpie

Wir verwendeten Spiegelglasplatten der Größe 20 x 12 cm. Als Kammern dienten dickwandige Rundgläser von 15 cm Durchmesser und 26 cm Höhe, die mit Glasplatten abgedeckt wurden.

Kieselgelplatten:

30 g Kieselgel G der Firma Merck schlämmten wir mit 100 ml Äthylacetat auf und verteilten die Suspension auf 10 Platten. Nach dem Trocknen an der Luft waren die Platten gebrauchsfertig.

Polyamidplatten:

10 g MN-Polyamid zur DS-Chromatographie nach Stahl, Fa. Macherey, Nagel u. Co., wurden mit 50 ml Methanol homogenisiert und auf 5 Platten verteilt. Die Platten waren nach der Lufttrocknung gebrauchsfertig.

b) Laufmittel

Für Kieselgelplatten:
BPA = Benzol-Pyridin-Ameisensäure (36:9:5) für Flavonaglykone und Vorstufen.
TÄ = Toluol - Äthylacetat (4:5) für Acetate.
Für Polyamidplatten:
M = Methanol für Flavonaglykone.

c) Sprühreagenzien

Die entwickelten Dünnschichtplatten wurden nach dem Trocknen unter UV-Licht betrachtet und anschließend mit

einem der folgenden Reagenzien besprüht:
1 % äthanolischen Eisen-III-chloridlösung oder 1 %ige Vanillinschwefelsäure (bei Acetaten).

d) Säulenchromatographie

Kieselgelsäulen
Verwendet wurde Kieselgel Merck (0.05 - 0.2), das mit dem jeweiligen Elutionsmittel in die Säule eingeschlämmt wurde. Die Abtropfungsgeschwindigkeit betrug 15 - 20 Tropfen in der Minute bei 3,2 cm Durchmesser.

2. Physikalische Untersuchungen

a) Mikroanalysen

Die Bestimmungen wurden in Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München durchgeführt.

b) Schmelzpunkte

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sie wurden nach der Kapillarröhrchen-Methode nach Tottoli in einem Apparat der Fa. Büchi, Flawil/Schweiz und mit dem Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler durchgeführt.

c) KMR-Spektren

Die Kernresonanzspektren wurden am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München mit einem Varian A-60A Kernresonanzspektrometer aufgenommen. Zur Messung wurden 30 - 50 mg Substanz in 0.5 Deuterochloroform oder Hexadeuterodimethylsulfoxid gelöst.

d) IR-Spektren

Die Infrarotspektren wurden am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München mit einem

Beckman-Spektralphotometer IR 8 in Kaliumbromid oder Chloroform gemessen. Als Einwaage wurden 1 - 1,5 mg Substanz pro 150 mg Kaliumbromid und 20 mg pro 0.5 ml Chloroform verwendet.

e) UV-Spektren

Die Ultraviolett-Absorptionsspektren wurden mit einem automatisch registrierenden Spektralphotometer Beckman DK-2A in Methanol p.a. aufgenommen. Die Einwaagen betrugen 1 - 1.2 mg auf 100 ml Lösung, die Schichtdicke betrug 1 cm.

Für die Ausführung der Mikroanalysen und Messungen der IR-, KMR- und UV-Spektren danken wir Herrn O. Seligmann und Frau Böhm, Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München.

3. Chemische Verfahren

a) Acetylierung

Die betreffende Substanz wurde in der 10 fachen Menge einer Mischung von Essigsäureanhydrid/wasserfreies Natriumacetat (10:1) auf dem Dampfbad in Lösung gebracht und anschließend 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Lösung in die zehnfache Menge Wasser eingerührt. Die Fällung wurde abfiltriert und aus dem im Versuchsteil angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

b) Hydrolyse (Esterspaltung)

Wenn nicht anders angegeben, wurde die Substanz in der 50 fachen Menge Methanol gelöst und mit der gleichen Menge 0.5 n Natriummethylatlösung 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Nach dem Erkalten fiel das hydrolysierte Produkt aus. Es wurde abfiltriert und umkristallisiert.

c) Eisen-III-chlorid-Reaktion nach BRIGGS und LOCKER

Die methanolische Lösung der Substanz wurde mit einem Tropfen einer 1 %igen äthanolischen Eisen-III-chloridlösung versetzt. Bei Anwesenheit einer chelierten Hydroxylgruppe färbte sich die Lösung grün, braun oder violett.

II. Synthese von 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (VII) und 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon (IX)

1. 2,4,6-Trihydroxy-acetophenon (II)

226 g bei 120°C getrocknetes Pholoroglucin wurden in 900 ml wasserfreien Äther mit 46 g durch Schmelzen entwässertem Zinkchlorid und 192 ml Acetonitril versetzt. Unter ständigem Kühlen und Rühren in einer Kältemischung wurde 3 Stdn. lang trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Mit einem Calciumchloridrohr verschlossen, blieb das ganze für 24 Stdn. bei 0°C stehen. Hierauf leiteten wir abermals 3 Stdn. lang Salzsäuregas ein und verwahrten das Gemisch nochmals 3 Tage in einem Kühlraum. Das abgeschiedene, gelborange gefärbte Iminhydrochlorid wurde vom Äther abgetrennt und zweimal mit je 100 ml frischem Äther gewaschen. Seine Zersetzung zum Keton erfolgte durch zweistündiges Kochen mit 13 l Wasser. Nach Zusatz von Aktivkohle und Filtration erhielt man hellgelbe Kristalle von Schmp. 216 - 218°C.
(Lit. 218 - 219°C) [8]. Ausbeute 264 g (88 % d. Th.)

2. 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (III)

264 g 2,4,6-Trihydroxy-acetophenon (H) wurden in 1.6 l trockenem Aceton gelöst und der Lösung 500 g geglühtes Kaliumcarbonat und 410 g Dimethylsulfat zugegeben. Wir rührten die Mischung zunächst 2 Stdn. lang ohne Wärmezufuhr (starke Selbsterhitzung), sodann für 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Durch Zugabe von 7 l Wasser zu dem abgekühlten Gemisch wurden die anorganischen Salze in Lösung gebracht und das Methylierungsprodukt als weiße Flocken ausgefällt. Nach Filtration wuschen wir den Filterrückstand mit viel warmem Wasser und trockneten ihn bei 55 - 60°C.

Schmp. 78 - 80°C (Lit. 82 - 83°C) [4]. Ausbeute: 272 g (90 % d. Th.)

3. 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (IV)

100 g 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (III) wurden in einer Lösung von 133 g Natriumhydroxyd in 1330 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Wir kühlten hierauf auf 15°C ab und ließen nun unter ständigem Rühren ohne Rücksicht auf der sich inzwischen weiter abscheidende Substanz, im Verlauf von 4 Stdn. eine Lösung von 147 g Kaliumpersulfat in 2 l Wasser zutropfen. Durch Kühlung in einem fließenden Wasserbad hielten wir während dieser Zeit die Temperatur auf etwa 15°C. Das rötlich-braune Reaktionsgemisch wurde 24 Stdn. beiseite gestellt und daraufhin durch Zugabe von Salzsäure angesäuert. Dabei schied sich nicht oxydierte Ausgangssubstanz ab, die nach Abfiltrieren nochmals für die gleiche Reaktion verwendet werden konnte. Das Filtrat wurde mit 34 g Natriumsulfit und 20 g Aktivkohle behandelt, 10 Min. geschüttelt und filtriert. Durch Zusatz von 1 l konzentrierter Salzsäure und halbstündiges Erhitzen der klaren Lösung auf dem Dampfbad erfolgte die Hydrolyse des Schwefelsäuresäureesters. Beim Abkühlen der Mischung schied sich das Oxydationsprodukt als gelb-braune Kristallisat ab, das abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen wurde. Durch zweimalige Extraktion des Filtrats mit Äther wurden ebenfalls kleinere Mengen des oxydierten Produktes gewonnen. Einmaliges Umkristallisieren der Gesamtmenge aus Methanol ergab dunkelgelbe, rhombische Prismen vom Schmp. 162 - 164°C (Lit. 164 - 165°C) [4]. Ausbeute: 37 g (34 % d. Th.)

4. 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon (V)

120 g 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (IV) wurden in 1200 ml Aceton gelöst und 280 g geglühtes Kaliumcarbonat zugefügt. Nach Zusatz von 71.5 g Dimethylsulfat rühr-

ten wir zunächst 12 Stdn. kalt, sodann weitere 5 Stdn. lang auf dem Wasserdampf unter Rückfluß. Es wurde nun Wasser zugegeben, bis sich die anorganischen Salze lösten und das Aceton auf dem Wasserbad nach Möglichkeit abgezogen. Die wässrige Lösung schüttelten wir dann zweimal mit Benzol aus und wuschen dieses fünfmal mit 5 %iger Natriumcarbonatlösung. Wir extrahierten die so von der Ausgangssubstanz gereinigte Benzollösung zehnmal mit je 100 ml einer 10 %igen Natronlauge und säuerten die vereinigten Auszüge unter Eiskühlung mit Salzsäure an. Das als gelbes Öl abgeschiedene Methylierungsprodukt wurde in Äther aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt und der Äther nach Trocknung mit Natriumsulfat abgezogen. Aus der Lösung schied sich beim Abkühlen das Methylierungsprodukt in Form fast farbloser Kristalle ab, die nach Gefriertrocknung einen Schmp. von 31 - 32°C aufwiesen. Die braun-violette Färbung mit alkoholischer Eisen-II-chloridlösung stimmte mit den Literaturangaben [4] überein. Ausbeute: 102 g (80 % d. Th.)

5. 2',3-Dihydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-chalkon (VI)

56.5 g 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxyacetophenon und 42.2 g Isovanillin wurden in 450 ml Äthanol gelöst. Nach langsamem Zusatz von 650 ml 50 %iger Kalilauge schüttelten wir die Mischung 24 Stdn. lang. Die dunkelrot gefärbte Lösung wurde unter Kühlung in einem Eisbad mit konz. Salzsäure schwach angesäuert. Dabei schied sich das Chalkon zusammen mit Kaliumchlorid als orange-roter Niederschlag ab. Dieser wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Weitere Mengen Chalkon ließen sich gewinnen, in dem das Filtrat mit Äther extrahiert, die ätherische Phase getrocknet und eingeengt wurde. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt aus Äthanol umkristallisiert. Das Chalkon bildet orangerote Prismen von Schmp. 137 - 139°C.

Ausbeute: 69 g (72 % d. Th.)

$C_{19}H_{20}O_7$ (360.4)

ber. C 63.33 H 5.59 OCH_3 34.44

gef. C 63.50 H 5.66 OCH_3 35.16

UV λ_{max} (log ε) 380 nm (4.449)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.56

6. 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (Eupatoretin) (VII)

5.0 g 2',3-Dihydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-chalkon (VI) wurden in 63 ml Äthanol gelöst und mit 13 ml 15 %igem Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Daraufhin folgte unter leichtem Sieden und dauerndem Rühren, tropfenweiser Zusatz von 75 g 6,6 %iger Natronlauge. Wir kühlten das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur ab und ließen es 2 Stdn. lang stehen. In die mit 170 ml Wasser verdünnte Lösung wurde sodann unter Eiskühlung für 30 Min. ein starker Strom von Kohlendioxid eingeleitet. Dabei fiel ein gelber Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wurde. Aus dem Filtrat konnte nach Ansäuern mit 3 %iger Essigsäure eine weitere kleine Menge Flavonol gewonnen werden. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe, dimorphe Prismen (Umwandlungspunkt: 150-152°C) von Schmp. 162-164°C (Lit. 146-148°C) [2]. Ausbeute: 1,1 g (22 % d. Th.)

$C_{19}H_{18}O_8$ (374.35)

ber. C 60.96 H 4.84 OCH_3 33.15

gef. C 61.10 H 4.93 OCH_3 33.05

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.68 $FeCl_3$: braun

Polyamid/M : Rf 0.61 UV: gelb

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ = 3.90-4.12 s (OCH_3-4',5,6,7; 12 Pr.)
6.78 s (H-8; 1 Pr.)
6.96 d (H-5'; 1 Pr., J_m = 9.0)
7.75-7.95 m (H-2',6'; 2 Pr.)

UV-Spektren:

T a b e l l e 3

Lösungsmittel	isol. Subst. [2] nm (log. ε)	synth. Subst. (VII) nm (log. ε)
Äthanol p.a.	255 (4.3117) 356 (4.3692)	255 (4.3602) 357 (4.3602)

7. 4',5,6,7-Tetramethoxy-3,3'-diacetoxy-flavon (VIII)

Die in üblicher Weise durchgeführte Acetylierung des Rohproduktes von Eupatoretin lieferte nach Umkristallisation aus Methanol eine in farblosen Nadeln kristallisirende Substanz von Schmp. 150-151°C (Lit. 145 - 147°C).

$C_{23}H_{22}O_{10}$ (458.4)
ber. C 60.26 H 4.83 $COCH_3$ 18.77
gef. C 59.82 H 4.80 $COCH_3$ 18.70

UV λ_{max} (log. ε) 233 nm (4.1887), 264 nm (4.0643), 318 nm (4.6737)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.38 UV: gelb

8. 3,3',5-Trihydroxy-4',6,7-trimethoxy-flavon (IX) (Eupatin)

100 mg 3,3'-Dihydroxy-4',5,6,7-tetramethoxy-flavon (VIII) wurden in 15 ml Nitrobenzol gelöst, mit 200 mg Aluminiumchlorid versetzt und 48 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das Nitrobenzol mit Petroläther vollständig digeriert und der Rückstand mit 10 ml 2 n Salzsäure 15 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Erkalten schüttelten wir das ausgefallene Flavon mit Äther aus. Die Ätherphase wurde nun solange mit 10 %iger Natriumbikarbonatlösung ausgeschüttelt, bis diese farblos blieb und dann mit 10 %iger Natriumkarbonatlösung extrahiert. Nach vorsichtigem Ansäuern des Extraktes mit verd. Salzsäure fiel das Flavon aus. Es wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 242-243°C (Lit. 243-245°C) [2].

Ausbeute: 48 mg (50 % d. Th.)

$C_{18}H_{16}O_8$ (360.3)

ber. C 60.00 H. 4.47

gef. C 60.20 H 4.52

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.71 $FeCl_3$: grün

Polyamid / M : Rf 0.47 UV: schwarz

9. 4',6,7-Trimethoxy-3,3',5-triacetoxy-flavon (X) (Eupatinacetat)

Das nach der Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Kristalle von Schmp. 219-221°C (Lit. 219-221°C) [ ].

$C_{24}H_{22}O_{11}$ (486.43)

ber. C 59.26 H 4.55 $COCH_3$ 26.54

gef. C 59.65 H 4.71 $COCH_3$ 26.25

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.45 UV: blau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ = 3.61-3.73 s ($OCOCH_3$-3,3'; 6 Pr.)

3.53 s ($OCOCH_3$-5; 3 Pr.)

3.98-4.17 s (OCH_3-4',6,7; 9 Pr.)

6.89	s (H-8; 1 Pr.)
7.05	d (H-5'; 1 Pr., J_o = 8.5)
7.54	d (H-2'; 1 Pr., J_m = 2.0)
7.73	m (H-6'; 1 Pr., J_o = 9.0)

UV-Spektren:

T a b e l l e 4

Lösungsmittel	isol. Subst.[2] nm (log. ε)	synth. Subst. (IX) nm (log. ε)
Äthanol p.a.	258 (4.3443)	258 (4.3576)
	273 (4.1903)	272 (4.2046)
	366 (4.3654)	366 (4.3643)

III. Synthese von 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (XV), (Eupatilin)

1. 2'-Hydroxy-4'-benzyloxy-3,4,5',6'-tetramethoxy-chalkon (XII)

2,5 g 2-Hydroxy-4-benzyloxy-5,6-dimethoxy-acetophenon (XI) und 1,2 g Veratrumaldehyd wurden in 25 ml Äthanol gelöst und zu der Lösung unter Rühren 30 ml 60 %ige Kalilauge hinzugetropft. Nach 18 Stdn. wurde unter Eiskühlung mit Salzsäure angesäuert, wobei sich das Reaktionsprodukt amorph abschied. Es wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Rotgoldene Plättchen von Schmp. 177-179°C
Ausbeute: 2,9 g (74 % d. Th.).

$C_{26}H_{26}O_7$ (450.5)

ber. C 69.32 H 5.81
gef. C 68.95 H 5.77

UV λ_{max} (log. ε) 260 nm (3.0186), 378 nm (3.4368)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.65 UV: schwarz
$FeCl_3/H_2SO_4$: orangerot

2. 3',4',5,6-Tetramethoxy-7-benzyloxy-flavon (XIII)

2,5 g 2'-Hydroxy-4'-benzyloxy-3,4,5',6'-tetramethoxy-chalkon (XII) und 3,0 g Selendioxid wurden fein verrieben und in 80 ml n-Amylalkohol 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert und das Filtrat fast zur Trockne eingeengt. Die eingedampfte Lösung wurde in Äther aufgenommen und dann mit 5 %iger Natriumkarbonatlösung behandelt. Das dabei ausfallende Reaktionsprodukt wurde nach Filtration aus Methanol umkristallisiert. Gelbliche dimorphe Kristalle (Umwandlungspunkt: 85°C).
Schmp. 148-150°C.

$C_{26}H_{24}O_7$ (448.5)
ber. C 69.63 H 5.39
gef. C 69.20 H 5.43

UV λ_{max} (log. ε) 240 nm (4.4071), 263 nm (4.2201)
327 nm (4.4551)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.68 UV: blau

3. 7-Hydroxy-3',4',5,6-tetramethoxy-flavon (XIV)

1,5 g 3',4',5,6-Tetramethoxy-7-benzyloxy-flavon (XIII) wurden in 100 ml Methanol suspendiert und mit Wasserstoff/Palladium-Kohle hydriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Weiße Kristalle von Schmp. 218-220°C.
Ausbeute: 1,0 g (84 % d. Th.).

$C_{19}H_{18}O_7$ (358.4)
ber. C 63.68 H 5.06 OCH_3 34.63
gef. C 64.20 H 5.15 OCH_3 34.85

UV: λ_{max} (log. ε) 240 nm (4.2970), 264 nm (4.1165)
328 nm (4.3462)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.5 UV: gelb

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ = 3.96-4.17 s (OCH_3-3',4',5,6; 12 Pr.)
6.68 s (H-3; 1 Pr.)
6.93-7.15 m (H-5',8; 2 Pr.)
7.16-7.70 m (H-2',6'; 2 Pr.)

4. 5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (XV), (Eupatilin)

1,0 g 7-Hydroxy-3',4',5,6-tetramethoxy-flavon (XIV) wurde mit 1,5 g Aluminiumchlorid in 100 ml abs. Äther 6 Stdn. gerührt. Danach wurde der Äther im Vakuum abdestilliert

und zum Rückstand Eis und Salzsäure hinzugefügt. Danach wurde die Mischung 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, der Niederschlag nach dem Erkalten abfiltriert und aus Äthanol/Chloroform umkristallisiert. Gelbliche Blättchen von Schmp. 234-236°C (Lit. 234-236°C) [19].
Ausbeute: 0,68 g (71 % d. Th.)

$C_{18}H_{16}O_7$ (344.3)
ber. C 62.79 H 4.68
gef. C 63.00 H 4.72

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.75 $FeCl_3$: braunschwarz
Polyamid / M : Rf 0.45 UV: schwarz

UV - Spektren:

Tabelle 5

Lösungsmittel	isol. Subst. [19] nm (log. ε)	synth. Subst. (XV) nm (log. ε)
Äthanol p.a.	243 (4.2528)	242 (4.2630)
	277 (4.2304)	275 (4.2387)
	340 (4.4199)	340 (4.4102)

5. 3',4',6-Trimethoxy-5,7-diacetoxy-flavon (XVI), (Eupatilindiacetat)

5,7-Dihydroxy-3',4',6-trimethoxy-flavon (XV) wurde nach der Essigsäureanhydrid-Natriumacetat-Methode acetyliert. Das entstandene Acetat wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Kristalle von Schmp. 165-167°C (Lit. 220-221°C) [19].

$C_{22}H_{20}O_9$ (428.4)
ber. C 61.68 H 4.70 $COCH_3$ 20.09
gef. C 61.75 H 4.91 $COCH_3$ 19.50

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.45 UV: hellblau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ = 2.42	s	($OCOCH_3$-7; 3 Pr.)
2.51	s	($OCOCH_3$-5; 3 Pr.)
3.89-4.05	s	(OCH_3-3',4',6; 9 Pr.)
6.60	s	(H-3; 1 Pr.)
7.00	d	(H-5'; 1 Pr., J_m = 8.0)
7.28-7.38	s	(H-2',8; 2 Pr.)
7.53	m	(H-6'; 1 Pr., J_m = 8.0)

IV. Synthese von 4',7-Dimethoxy-3',5,6-Trihydroxy-flavon (XXII)

1. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzaldehyd

61,0 g Isovanillin wurden in 120 ml Äthanol gelöst und mit 24,0 g Kaliumhydroxid in 24 ml Wasser versetzt. Die Lösung erhitzten wir unter Rückfluß auf dem Dampfbad und tropften langsam 52,4 g Benzylchlorid zu. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stdn. weitergekocht. Anschließend wurde vom ausgefallenen Kaliumchlorid abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Weiße Kristalle von Schmp. 60-62°C (Lit. 62-63°C) [47-50].
Ausbeute: 70,0 g (72 % d. Th.)

2. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure

In eine kochende Mischung von 40,0 g Benzyloxy-isovanillin, 64,0 g Silbernitrat und 300 ml Wasser tropften wir langsam 100 ml einer 40 %igen Natronlauge zu und erhitzten 1 Std. unter Rückfluß. Das ausgefallene Silber wurde abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Der weiße Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert.
Weiße Kristalle vom Schmp. 177°C (Lit. 177-178°C) [51].
Ausbeute: 30 g (71 % d. Th.).

3. 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäurechlorid

40,0 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäure wurden mit 60 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt bis eine klare Lösung eintrat. Die Hauptmenge des Thionylchlorids wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit wasserfreiem Benzol zur Trockne eingeengt. Das Säurechlorid blieb als farbloses kristallines Pulver zurück. Schmp. 75°C. Ausbeute: 47 g. (Lit. 75°C) [15]

4. 2,4-Dimethoxy-3,6-di(4-methoxy-3-benzyloxy)benzoyloxy-acetophenon (XVII)

34,6 g 4-Methoxy-3-benzyloxy-benzoesäurechlorid und 13,3 g 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (IV) wurden in 40 ml Pyridin suspendiert und im Ölbad 10 Min. auf 110°C erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wurde in 300 ml 5 %ige Salzsäure gegossen, das ausgefallene Produkt abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert. Weiße dimorphe Kristalle (Umwandlungspunkt 129-130°C) vom Schmp. 187-188°C. Ausbeute: 19,5 g (47 % d. Th.).

$C_{40}H_{36}O_{11}$ (692.7)

ber. C 69.35 H 5.23 OCH_3 17.91

gef. C 69.00 H 5.16 OCH_3 18.02

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.74

5. 4',5,7-Trimethoxy-6-(4-methoxy-3-benzyloxy)-benzoyloxy-3'-benzyloxy-flavon (XIX)

20,0 g 2,4-Dimethoxy-3,6-di(4-methoxy-3-benzyloxy)-benzoyloxy-3'-benzyloxyflavon (XVII) wurden in 150 ml Pyridin gelöst und 3,5 g pulverisiertes Kaliumhydroxid hinzugesetzt. Diese Mischung wurde 3 Stdn. auf 60°C erwärmt und gerührt. Dann wurde die dunkelbraune Lösung vorsichtig und unter Kühlung mit konz. Salzsäure auf pH 5 angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der braune Rückstand (Diketon XVIII) kochten wir mit 100 ml Eisessig und 20 g Natriumacetat 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Erkalten wurde die Mischung in 500 ml Wasser eingerührt, das ausgeschiedene Flavon abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Weiße Kristalle von Schmp. 216-218°C. Ausbeute: 11,2 g (55 % d. Th.).

$C_{40}H_{34}O_{10}$ (674,7)

ber. C 71.20 H 5.07 OCH_3 18.39

gef. C 71.25 H 5.16 OCH_3 18.78

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.70 UV: blau

6. 6-Hydroxy-4',5,7-trimethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XX)

10,0 g 4',5,7-Trimethoxy-6-(4-methoxy-3-benzyloxy)-benzoyloxy-3'-benzyloxy-flavon (XIX) wurden in üblicher Weise mit Natriummethylat-Lösung hydrolisiert. Nach Umkristallisation aus Methanol, weiße Nadeln von Schmp. 204-205°C. Ausbeute: 6,0 g (91 % d. Th.).

$C_{25}H_{22}O_7$ (434,4)

ber. C 69.11 H 5.10

gef. C 69.20 H 5.02

UV λ_{max} (log. ε) 276 nm (4.2603), 330 nm (4.4557)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.61

7. 3',6-Dihydroxy-4',5,7-trimethoxy-flavon (XXI)

3,0 g 6-Hydroxy-4',5,7-trimethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XX) wurden in 200 ml Methanol suspendiert und mit Wasserstoff/Palladium-Kohle hydriert. Das Filtrat wurde eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle von Schmp. 199-201°C.
Ausbeute: 1,5 g (75 % d. Th.).

$C_{18}H_{16}O_7$ (344.3)

ber. C 62.79 H 4.68

gef. C 62.80 H 4.80

UV λ_{max} (log. ε) 242 mu (4.3075), 275 nm (4.4752), 330 nm (4.4881)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.74

8. 3'-5,6-Trihydroxy-4',7-dimethoxy-flavon (XXII)

1,0 g 3',6-Dihydroxy-4',5,7-trimethoxy-flavon (XXI) wurde in 20 ml Nitrobenzol gelöst und 1,1 g Aluminiumchlorid hinzugefügt. Bei Raumtemperatur wurde die Mischung 12

Stdn. lang gerührt. Die braune Lösung digerierte man mit Petroläther und nach Zugabe von verd. Salzsäure erwärmte man 30 Min. auf dem Wasserbad. Dabei fiel ein amorphes Reaktionsprodukt aus, das nach Filtration mit Äthanol/ Chloroform gereinigt wurde. Gelbliche Prismen von Schmp. 256-258°C.

Ausbeute: 0,4 g (45 % d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_7$ (330.3)

ber. C 61.81 H 4.27

gef. C 61.90 H 4.10

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.80 $FeCl_3$: grün

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ = 3.86-4.00 s (OCH_3-4',7; 6 Pr.)
6.75 s (H-8; 1 Pr.)
6.90 s (H-3; 1 Pr.)
7.1 d (H-5'; 1 Pr., J = 8.0)
7.41-7.66 m (H-2',6'; 2 Pr.)
12.78 s (OH-5; 1 Pr.)

9. 4',7-Dimethoxy-3',5,6-triacetoxy-flavon (XXIII)

Das mit Acetanhydrid und Natriumacetat in üblicher Weise hergestellte Triacetat schmolz nach Reinigung mit Äthanol bei 225-227°C.

$C_{23}H_{20}O_{10}$ (456.4)

ber. C 60.52 H 4.41 OCH_3 13.59

gef. C 60.59 H 4.54 OCH_3 13.36

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.42 UV: dunkelblau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ = 2.28-2.50 s ($OCOCH_3$-3',5,6; 9 Pr.)
3.85-4.00 s (OCH_3-4',7; 6 Pr.)
6.48 s (H-3; 1 Pr.)
6.90-7.18 m (H-5',8; 2 Pr.)
7.53-7.82 m (H-2',6'; 2 Pr.)

V. Synthese von 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon (XXXV)

1. 1,2,3-Tribenzyloxy-benzol (XXIV)

Eine Mischung aus 200 g Pyrogallol, 700 g geglühtes Kaliumkarbonat, 614 ml Benzylchlorid und 800 ml Dimethylformamid wurden bei kräftigem mechanischem Rühren 1,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man goß dann das Reaktionsgemisch in 4 l Wasser, filtrierte den Niederschlag ab und kristallisierte es aus wenig Methanol um. Ausbeute nach Aufarbeitung der Mutterlaugen: 580 g (94 % d. Th.). Schmp. 68°C (Lit. 70°C) [33,34].

2. 2,6-Dibenzyloxy-1,4-benzochinon (XXV)

Einer Lösung von 160 g 1,2,3-Tribenzyloxy-benzol (XXIV) in 1600 ml Eisessig wurden bei 40° 80 ml Salpetersäure (d = 1.19) zugefügt. Nachdem die Mischung 4 Stdn. bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde das abgeschiedene Produkt - hauptsächlich 5-Nitro-1,2,3-tribenzyloxy-benzol - abfiltriert. Dem rötlich-braunen Filtrat wurde nochmals bei 40° 80 ml Salpetersäure (d = 1.19) zugesetzt. Bis zum folgenden Tag schied sich das Chinon aus. Die Aufarbeitung der Mutterlaugen ergab immer mit wenig Chinon, gelb gefärbtes Nitroprodukt. Nach Umkristallisation aus Aceton erhielten wir lange, gelbe Nadeln von Schmp. 198-200°C (Lit. 200-201°C) [34]. Ausbeute: 92 g (65 % d. Th.).

3. 2,6-Dibenzyloxy-1,4-hydrochinon (XXVI)

100 g 2,6-Dibenzyloxy-1,4-benzochinon (XXV), 200 g Natriumdithionit, 500 ml Dimethylformamid und 250 ml Wasser wurden bei gelegentlichem Umschwenken solange auf dem Wasserbad erhitzt bis die gelbe Farbe verschwunden war. Danach wurde in 5 l Wasser gegossen, das Präzipitat fil-

triert und mit Wasser gewaschen. Das trockene Reduktionsprodukt kristallisierte in farblosen Plättchen von Schmp. 112-113°C (Lit. 113-114°C) [34]. Ausbeute: 94 g (92 % d. Th.).

4. 2.6.-Dibenzyloxy-1,4-dimethoxy-benzol (XXVII)

50 g 2,6-Dibenzyloxy-1,4-hydrochinon (XXVI) wurden in 500 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung fügte man unter Rühren 67 g Dimethylsulfat und 50 g konz. Natronlauge (60 g NaOH in 150 ml H_2O) zu. Unter Einleitung von Wasserstoff tropft man zusätzlich 29 g der gleichen konz. Natronlauge zu, wobei sich das Gemisch auf etwa 45°C erwärmte. Nach 12 Stdn. schied sich das Reaktionsprodukt ab, das abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle vom Schmp. 80-81°C (Lit. 82-83°C) [51]. Ausbeute: 48 g (87 % d. Th.).

5. 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (XXVIII)

In einer Lösung von 2,7 g Aluminiumchlorid in 20 ml abs. Äther wurden 3,5 g 1,4-Dimethoxy-2,6-dibenzyloxy-benzol (XXVII) suspendiert. Zu dieser Suspension wurde unter Rühren und Eiskühlung im Verlauf von 1 Stde. 0,8 g Acetylchlorid zugetropft. Das Gemisch wurde 3 Stdn. weitergerührt, wobei sich eine braune, ölige Flüssigkeit abschied. Anschließend wurde vorsichtig mit 30 ml 10 %iger Natronlauge und 30 ml Äther verdünnt, geschüttelt und die Phasen abgetrennt. Die ätherische Phase wurde eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln von Schmp. 110-112°C (Lit. 110-112°C) [36]. Ausbeute: 1,2 g (42 % d. Th.).

Iretol aus 1,4-Dimethoxy-2,6-dibenzyloxy-benzol (XXVII) ?

Der nach der Zugabe von 10 %iger NaOH und Äther in der wässriger. Phase entstandener Niederschlag wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.
Farblose Prismen von Schmp. 165-167°C. Ausbeute 1,3 g (36 % bez. auf das Ausgangsprodukt).
Die Molekulargewichtsbestimmung ergab den Wert 426,5.

ber. für $C_{28}H_{26}O_4$ (426,5)

C: 78.80 % H: 6,14 %

gef. C: 78.90 % H: 6.10 %

KMR-Spektrum:

δ = 3.18 s (3 Prot. OCH_3)

3.40 s (2 Prot., aromat. Prot.)

4.98 s (4 Prot., Ph-CH_2-O)

5.58 s (2 Prot., Ph-CH_2-C ?)

6.80-7.62 m (15 aromat. Prot. von 3 Benzylgruppen)

Die Katalytische Hydrierung von 1,5 g dieses Nebenproduktes mit Palladium/Kohle-Wasserstoff lieferte 0,49 g einer Verbindung von Schmp. 186°C (Iretol, Schmp. 186-187°C) [60].

KMR-Spektrum:

δ = 3.63 s (OCH_3, 3 Prot.)

5.82 s (2 aromat. Prot.)

8.16 s (OH, 3 Prot.)

6. 2,5-Dihydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (XXIX)

Zu einer Suspension von 4,0 g 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (XXVIII), 2,7 g Natriumhydroxid und 40 ml Wasser wurde bei 5-10°C und unter Rühren eine Lösung von 3,9 g Kaliumpersulfat in 80 ml Wasser langsam zugetropft. Nach 6 Stdn. wurde vorsichtig mit konz. Salz-

säure auf pH 4 angesäuert, wobei sich das unumgesetzte Ausgangsprodukt abschied. Nach Filtration wurde die Reaktionslösung mit 2 x 20 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dann mit 3 g Natriumsulfit, 25 ml konz. Salzsäure und 200 ml Benzol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt (Dampfbad). Die Benzolphase wurde abgetrennt, und zur Trockne eingeengt. Der braune ölige Rückstand wurde zur Reinigung über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Benzol Methanol 95:5) chromatographiert. Nach erneutem Einengen, gelbe Kristalle von Schmp. 60-62°C (Lit. 60-62°C) [37]. Ausbeute: 0,9 g.

7. 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,5,6-trimethoxy-acetophenon (XXX)

In einem Gemisch aus 40 ml Petroläther (30-50°C) und 20 ml trockenen Benzol wurden 0,5 g 2,5-Dihydroxy-4-benzyloxy-3,6-dimethoxy-acetophenon (XXIX), 0,19 g Dimethylsulfat und 2,0 g geglühtes Kaliumcarbonat unter Rühren und Rückfluß 12 Stdn. gekocht und anschließend filtriert. Um das monomethylierte Produkt zu erhalten, wurde das Filtrat zunächst mit 2 x 15 ml 10 %iger Kaliumcarbonatlösung und dann mit 3 x 15 ml 5 %iger Natronlauge ausgezogen. Nach Ansäuern des letzteren erhielten wir ein hellgelbes öliges Produkt, das nach einigen Tagen Stehenlassen auskristallisierte. Schmp. 33-34°C (Lit. 35-36°C) [38]. Ausbeute: 380 mg (75 % d. Th.).

8. 2',4-Dihydroxy-4'-benzyloxy-3',5',6'-trimethoxy-chalkon (XXXI)

1,1 g 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3,5,6-trimethoxy-acetophenon (XXX) und 600 mg p-Hydroxy-benzaldehyd wurden in 15 ml Äthanol gelöst. In die eisgekühlte Lösung tropften wir langsam 15 ml 60 %iger Kalilauge. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 48 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt.

Unter Eiskühlung wurde die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert und mit 100 ml Wasser verdünnt. Das Äthanol wurde im Vakuum abdestilliert. Es bildete sich dabei eine rote, zähe Flüssigkeit, die dann abdekantiert, in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingeengt wurde. Der ölige Rückstand kristallisierte nach einigen Tagen aus und konnte aus verd. Methanol umkristallisiert werden. Orangerote Prismen von Schmp. 115-116°C.
Ausbeute: 1,0 g (64 % d. Th.).

$C_{25}H_{24}O_7$ (436.5)

ber. C 68.79 H 5.54 OCH_3 21.32

gef. C 69.00 H 5.54 OCH_3 22.34

UV: λ_{max} (log. ε) 361 nm (4.3698)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.79 $FeCl_3$: schwarzbraun

9. 3,4'-Dihydroxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XXXII)

300 mg 2',4-Dihydroxy-4'-benzyloxy-3',5',6'-trimethoxy-chalkon (XXXI) wurden in 3,5 ml Äthanol und 0,75 ml einer 15 %igen Wasserstoffsuperoxydlösung gelöst. In die leicht siedende Lösung tropften wir innerhalb von 15 Min. 4,2 g einer 6,6 %igen Natronlauge zu. Das Reaktionsgemisch blieb 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend verdünnten wir mit 20 ml Wasser und leiteten in die Lösung 30 Min. lang Kohlendioxid bis zur Sättigung ein. Hierbei fiel das gelbe Flavonol amorph aus. Nach Reinigung über das Diacetat, gelbliche Prismen von Schmp. 178-180°C. Ausbeute: 60 mg (19 % d. Th.).

$C_{25}H_{22}O_8$ (450.5)

ber. C 66.66 H 4.92 OCH_3 20.66

gef. C 57.00 H 4.86 OCH_3 21.20

UV: λ_{max} (log. ε) 262 nm (4.3747), 364 nm (4.3245)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.71 UV: gelb
Polyamid / M : Rf 0.56 $FeCl_3$: schwarz

10. 5,6,8-Trimethoxy-7-benzyloxy-3,4'-diacetoxy-flavon (XXXIII)

Das nach der Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode hergestellte Acetat wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln von Schmp. 158-159°C.

$C_{29}H_{26}O_{10}$ (534.5)
ber. C 65.16 H 4.90 $COCH_3$ 16.10
gef. C 65.60 H 4.74 $COCH_3$ 15.28

UV: λ_{max} (log. ε) 268 nm (4.2800), 306 nm (4.0191)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.62 UV: gelblich

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

δ = 2.30-2.42 s ($OCOCH_3$-3,4'; 6 Pr.)
3.90-4.05 s (OCH_3-5,6,8; 9 Pr.)
5.31 s (OCH_2-Ph. C 7; 2 Pr.)
7.31 m (H-3',5'; 2 Pr.)
7.47-7.60 m ($C_6H_5C_7$; 5 Pr.)
7.98 d (H-2',6'; 2 Pr., J_m = 9.0)

11. 3,4',5,6,8-Pentamethoxy-7-benzyloxy-flavon (XXXIV)

240 mg 3,4'-Dihydroxy-7-benzyloxy-5,6,8-trimethoxy-flavon (XXXII), 3 ml Dimethylsulfat, 5 g trockenes Kaliumcarbonat und 25 ml Aceton wurden unter Rühren und Rückfluß 6 Stdn. lang gekocht. Die heiße Lösung wurde abfiltriert und das zurückbleibende Kaliumcarbonat mit heißem Aceton zwei- bis dreimal nachgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer gaben wir konz. Ammoniak hinzu und ließen bis zur Trockne rotieren. Anschließend wurde das amorph ausgefallene Produkt aus Me-

thanol umkristallisiert. Weiße Nadeln von Schmp. 123-124°C. Ausbeute: 210 mg (82 % d. Th.).

$C_{27}H_{26}O_8$ (478.5)

ber. C 67.77 H 5.47 OCH_3 32.42

gef. C 67.70 H 5.42 OCH_3 32.20

UV: λ_{max} (log. ε) 268 nm (4.1132), 330 nm (4.1046)

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.87 UV: gelb

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

3.87-4.09 s (OCH_3-3,4',5,6,8; 15 Pr.)

5.31 s (OCH_2-Ph-7; 2 Pr.)

6.98-7.17 m (H-3',5'; 2 Pr.)

7.41-7.57 m (C_6H_5-7; 5 Pr.)

8.10-8.29 d (H-2',6'; 2 Pr., J_m = 8.0)

12. 5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon (XXXV)

150 mg 3,4',5,6,8-Pentamethoxy-7-benzyloxy-flavon (XXXIV) wurden in einer Lösung aus 50 ml abs. Äther und 150 mg Aluminiumchlorid suspendiert und bei Raumtemperatur 8 Stdn. lang gerührt. Das Gemisch wurde dann mit 30 ml Wasser und 3 ml konz. Salzsäure versetzt und 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abzug des Äthers fiel das Reaktionsprodukt aus. Gelbe Kristalle von Schmp. 170-171°C. Ausbeute: 52 mg (46 % d. Th.).

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.76 $FeCl_3$: schwarz

$C_{19}H_{18}O_8$ (374.4)

ber. C 60.96 H 4.84

gef. C 61.00 H 4.90

UV - Spektren:

Tabelle 6

Lösungsmittel	synth. Subst. (XXXV) nm (log. ε)	natürl. Subst. [32] nm (log. ε)
Äthanol p.a.	280 (4.31)	281 (4.29)
	334 (4.21)	335 (4.20)

13. 3,4',6,8-Tetramethoxy-5,7-diacetoxy-flavon (XXXVI)

5,7-Dihydroxy-3,4',6,8-tetramethoxy-flavon (XXXV) wurde in üblicher Weise acetyliert. Aus Methanol, farblose Kristalle von Schmp. 137-138°C.

$C_{23}H_{22}O_{10}$ (458.4)

ber. C 60.26 H 4.83 $COCH_3$ 18.77

gef. C 60.50 H 4.83 $COCH_3$ 18.94

UV: λ_{max} (log. ε) 262 nm (4.3591), 335 nm (4.4499)

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.65 UV: blau

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS int.

2.38-2.52 s ($OCOCH_3$-5,7; 6 Pr.)

3.28-4.07 s (OCH_3-3,4',6,8; 12 Pr.)

6.93-7.15 d (H-3',5'; 2 Pr., J_m = 9.0)

8.01-8.22 d (H-2',6'; 2 Pr., J_m = 8.0)

VI. Synthese von 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon, Eupalitin (XL)

1. 3,4'-Dihydroxy-5,6,7-trimethoxy-flavon (XXXVIII)

1,4 g 3-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (XXXVII) [91] wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit Palladium/Kohle-Wasserstoff hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators, Abdampfen des Lösungsmittels und wiederholter Umkristallisation des Rückstandes mit Benzol/Äthanol (5:1) erhielt man farblose Nadeln von Schmp. 256-257°C. $FeCl_3$: grün

$C_{18}H_{16}O_7$ (344.3)
ber. C 62.79 H 4.68
gef. C 62.67 H 4.71

2. 5,6,7-Trimethoxy-3,4'-diacetoxy-flavon (XXXIX)

10 mg 3,4'-Dihydroxy-5,6,7-trimethoxy-flavon (XXXVIII) wurden nach der üblichen Methode acetyliert. Nach Umkristallisation aus Äthanol: farblose lange Stäbchen von Schmp. 166-167°C.

$C_{22}H_{20}O_9$ (428.4)
ber. C 61.68 H 4.71
gef. C 61.97 H 4.56

3. 3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (Eupalitin) (XL)

a) 408 mg 3,4'-Dihydroxy-5,6,7-trimethoxy-flavon (XXXVIII) wurden in einer Mischung aus 24 ml Eisessig und 24 ml konz. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde einer Wasserdampfdestillation unterworfen und anschließend filtriert und getrocknet. Das Reaktionsprodukt wurde zur Reinigung in das entsprechende Acetat übergeführt. Ausbeute an Triacetat: 0,364 g (71 % d. Th.). Dann wurde in Methanol mit 3 %iger Natronlauge verseift.

b) 198 mg 3-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-4'-benzyloxy-flavon (XXXVII) wurden in einer Mischung aus 16 ml Eisessig und 16 ml konz. Salzsäure gelöst und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Reinigung erfolgte ebenfalls über das Triacetatderivat. Ausbeute: 155 mg.

Nach den Methoden a) und b) erhielt man nach Umkristallisation aus Äthanol gelbe, rhomboedrische Plättchen von Schmp. 291-292°C (Lit. 290-292°C) [39].

$C_{17}H_{14}O_7$ (330.3)
ber. C 61.82 H 4.27
gef. C 61.74 H 4.40

UV - Spektren:

Tabelle 7

Lösungsmittel	isol. Subst. [40] nm (log. ε)	synth. Subst. (XL) nm (log. ε)
Methanol p.a.	266 (4.33)	270 (4.17)
	369 (4.10)	365 (4.12)

4. 6,7-Dimethoxy-3,4',5-triacetoxy-flavon (XLI)

3,4',5-Trihydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (XL) wurde nach der üblichen Methode acetyliert. Das Reaktionsprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Stäbchen von Schmp. 210-211°C (Lit. 209-211°C) [39].

$C_{23}H_{20}O_{10}$ (456.40)
ber. C 60.52 H 4.42
gef. C 60.34 H 4.46

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS

2.32 s ($OCOCH_3$-3,4'; 6 Pr.)

2.48 s ($OCOCH_3$-5; 3 Pr.)

3.87-3.97 s (OCH_3-6,7; 6 Pr.)

6.91 s (H-8; 1 Pr.)

7.27 d (H-3',5'; 2 Pr., J_m = 8.5)

7.88 d (H-2',6'; 2 Pr., J_m = 8.5)

VII. Synthese von 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (Eupatolitin) (XLVI)

1. 2'-Hydroxy-3,4-dibenzyloxy-4',5',6'-trimethoxy-chalkon (XLIII)

5,6 g 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon (XLII) [53] und 8,7 g 3,4-Dibenzyloxy-benzaldehyd wurden in einer Mischung aus 80 ml Äthanol und 4,3 ml Piperidin gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Äthanols wurde der Rückstand in Äther aufgenommen. Zur Entfernung von Piperidin wurde die ätherische Lösung mit 5 %iger Essigsäure geschüttelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abzug des Äthers wurde das ölige Produkt zunächst mit Petroläther gewaschen, in 80 ml Methanol aufgenommen und dann 5 Min. mit 10 ml 1n-Natriummethylat gekocht. Nach Abkühlen leitete man Kohlendioxid in die Lösung ein. Dabei fiel das Chalkon zunächst in öliger Form aus, bis es langsam auskristallisierte. Das Rohprodukt wurde zunächst aus Methanol, dann aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Orangerote Prismen von Schmp. 114-115°C. Ausbeute: 7,95 g (61 % d. Th.).

$C_{32}H_{30}O_7$ (526.6)

ber. C 72.99 H 5.74

gef. C 72.68 H 5.67

UV: λ_{max} (log. ε) 261 nm (4.1100), 319 nm (4.1200)

$FeCl_3$: braun

2. 3-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-flavon (XLIV)

0,5 g 2'-Hydroxy-3,4-dibenzyloxy-4',5',6'-trimethoxy-chalkon (XLIII), 15 ml Methanol und 10 ml 6,6 %iges Kaliumhydroxyd wurden auf dem Dampfbad erwärmt. Unter Rühren wurde dann innerhalb von 1 Min. 4 ml 30 %iges Wasserstoffsuperoxid zugetropft. Nach weiteren 30 Sek. kochen

war die Reaktion beendet. 11 Ansätze aus jeweils 0,5 g Chalkon XLIII wurden in gleicher Weise umgesetzt, die Reaktionsprodukte vereinigt, in 200 g Eis aufgenommen und mit konz. Salzsäure auf pH 1-2 angesäuert. Der sich dabei bildende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zur Reinigung über 100 g Kieselgel - mit Benzol/Äthylacetat 3:1 als Elutionsmittel - chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhielt man gelbe, rhomboedrische Platten von Schmp. 160-161°C. Ausbeute: 2,4 g (43 % d. Th.). $FeCl_3$: grün

$C_{32}H_{28}O_8$ (540.5)
ber. C 71.10 H 5.22
gef. C 71.27 H 5.43

3. 3-Acetoxy-5,6,7-trimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-flavon (XLV)

Das nach der Acetanhydrid/Natriumacetat-Methode acetylierte Flavonol XLIV ergab nach Umkristallisation lange, farblose Nadeln von Schmp. 193-195°C.

$C_{34}H_{30}O_9$ (582.60)
ber. C 70.09 H 5.19
gef. C 69.90 H 4.95

4. 3,3',4',5-Tetrahydroxy-6,7-dimethoxy-flavon (Eupatolitin) (XLVI)

0,5 g 3-Hydroxy-5,6,7-trimethoxy-3',4'-dibenzyloxy-flavon (XLIV), 40 ml konz. Salzsäure und 40 ml Eisessig wurden 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Reaktionsablauf wurde in Kieselgel mit Toluol/Ameisensäure/Ameisensäureethylester 10:2:6 chromatographisch verfolgt. Das Reaktionsprodukt wurde mit 150 ml Wasser verrührt, der Niederschlag filtriert und getrocknet. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung in das Acetatderivat übergeführt. Zur Verseifung wurde das Acetat in Methanol gelöst, mit einigen

Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man gelbliche Nadeln von Schmp. 285-287°C (Lit. 285-287°C) [40].

Ausbeute: 0,323 d des Acetatderivats (68 % d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_8$ (364.3)
ber. C 58.96 H 4.08
gef. C 59.20 H 4.10

$FeCl_3$: grün

UV-Spektren:

Tabelle 8

Lösungsmittel	isol. Subst. [40] nm (log. ε)	synth. Subst. (XLVI) nm (log. ε)
Methanol p.a.	260 (4.31)	260 (4.32)
	375 (4.32)	374 (4.29)

5. 3,3',4',5-Tetraacetoxy-6,7-dimethoxy-flavon (XLVII)

Das Flavonol XLVI wurde in üblicher Weise acetyliert. Man erhielt lange, farblose Stäbchen von Schmp. 199-200°C (Lit. 198-199°C) [40].

$C_{25}H_{22}O_{12}$ (514.4)
ber. C 58.37 H 4.31
gef. C 58.05 H 4.55

KMR-Spektrum, $CDCl_3$, TMS

2.30 s ($OCOCH_3$-3,3',4'; 9 Pr.)

2.48 s ($OCOCH_3$-5; 3 Pr.)

3.87-3.97 s (OCH_3-6,7; 6 Pr.)

6.91 s (H-8; 1 Pr.)
7.36 d (H-5'; 1 Pr.)
7.65-7.90 m (H-2',6'; 2 Pr.)

VIII. Synthese von 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L)

1. Veratrumsäurechlorid

40 g Veratrumsäure wurden mit 60 ml frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung eintrat. Die Hauptmenge des Thionylchlorids wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit wasserfreiem Benzol zur Trockne eingeengt. Das Säurechlorid blieb as farbloses kristallines Pulver zurück. Schmp. 69-70°C (Lit. 71°C) [54]. Ausbeute: 46 g.

2. Veratrumsäureanhydrid

46 g Veratrumsäurechlorid wurden mit 75 ml Pyridin auf dem Dampfbad bis zur Lösung erwärmt. Die Lösung wurde in ein Gemisch von 150 ml Eiswasser und 75 ml konz. Salzsäure gegossen und der abfiltrierte Niederschlag im Vakuumexikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Das Anhydrid wurde aus trockenem Benzol umkristallisiert. Farblose Plättchen von Schmp. 122-124°C (Lit. 124-125°C) [45]. Ausbeute: 35 g (90 % d. Th.).

3. 2,4,5-Trihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon (XLIX)

2,2 g 2,4-Dihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon (XLVIII) [43] wurden mit 75 ml einer 4 %igen Natronlauge versetzt und auf 5-10°C abgekühlt. Zu dieser Lösung tropften wir unter Rühren und innerhalb 4 Stdn. eine Lösung aus 2,85 g Ammoniumpersulfat und 30 ml Wasser zu. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen. Nach Ansäuern mit verd. Salzsäure auf pH 4 wurde das ausgefallene Ausgangsprodukt (1,2 g) abfiltriert. Das Filtrat wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, um das restliche Ausgangsprodukt zu entfernen, die wässrige Phase wurde dann mit 20 ml konz. Salzsäure, und 1,0 g Na-

triumsulfit versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionslösung erneut abfiltriert und ausgeäthert. Die Ätherphase wurde getrocknet und eingeengt. Der ölige, zähe Rückstand wurde aus Äthanol/Benzol 10:1 umkristallisiert. Gelbliche Prismen von Schmp. 158-160°C (Lit. 162-163°C) [55]. Ausbeute: 0,8 g.

4. 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L)

0,65 g 2,4,5-Trihydroxy-6, ω -dimethoxy-acetophenon (XLIX) und 3,8 g Veratrumsäureanhydrid wurden gut verrieben und mit 1,5 ml Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wurde 1 Stde. bei 140°C unter Rückfluß im Ölbad erhitzt. Nach Abkühlung trugen wir in die Schmelze 15 ml Äthanol und 3 ml 60 %ige Kalilauge ein und erwärmten 30 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluß. In die Lösung leiteten wir Kohlendioxid bis pH 8 ein, wobei sich das Flavon amorph abschied. Nach Filtration wurde das Reaktionsprodukt aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Stäbchen von Schmp. 258-260°C. Ausbeute: 0,51 g (62 % d. Th.).

$C_{18}H_{16}O_8$ (360.3)

ber. C 60.00 H 4.47 OCH_3 25.83

gef. C 60.11 H 4.54 OCH_3 25.70

DC: Kieselgel/BPA: Rf 0.63 UV: schwarz

$FeCl_3$: braun

KMR-Spektrum, $(CD_3)_2SO$, TMS int.

3.86 s (OCH_3-3,3',4'; 9 Pr.)

3.90 s (OH-5; 1 Pr.)

6.33 s (H-8; 1 Pr.)

7.10-7.34 d (H-5'; 1 Pr., J = 9.5)

7.72-7.95 m (H-2',6'; 2 Pr.)

5. 3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-triacetoxy-flavon (LI)

3,3',4'-Trimethoxy-5,6,7-trihydroxy-flavon (L) wurde nach der üblichen Natriumacetat/Acetanhydrid-Methode acetyliert. Das Reaktionsprodukt wurde aus Äthanol/Chloroform 9:1 umkristallisiert. Man erhielt weiße Prismen von Schmp. 206-208°C.

$C_{23}H_{20}O_{10}$ (456.4)
ber. C 60.52 H 4.41
gef. C 60.83 H 4.41

DC: Kieselgel/TÄ: Rf 0.53 UV: blau

UV: λ_{max} (log. ε) 248 nm (4.3329), 345 nm (4.2518)

D. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) S.M. KUPCHAN, J.R. KNOX und M.S. UDAYAMURTHY, J. Pharmae. Sci. 54, 929 (1965)
2) S.M. KUPCHAN, C.W. SIGEL, J.R. KNOX und M.S. UDAYAMURTHY, J. Org. Chem. 34, 1460 (1969)
3) G. HITZLER, Dissertation, München (1969)
4) V.D. NAGESWARA SASTRI und T.R. SESHADRI, Proc. Ind. Acad. Sci. 23A, 262 (1969)
5) J. ALGAR, J.P. FLYNN, Proc. Roy. Irish Acad. 42B, 1 (1934)
6) T. OYAMADA, Bull. chem. Soc. Japan 10, 182 (1935)
7) T. OYAMADA, J. chem. Soc. Japan 55, 1256 (1934)
8) A.I. VOGEL, Practical Organic Chemistry, London, 736 (1959)
9) K. ELBS, J. pr. Chem. 48, 179 (1893)
10) W. BAKER, N.C. BROWN, J. chem. Soc. (London) 2303 (1948)
11) J. FORREST, V. PETROV, J. chem. Soc. 2340 (1950)
12) R.G.R. BACON, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. 27, 177 (1956)
13) L. HÖRHAMMER, H. WAGNER, H. RÖSLER, E. GRAF, L. FARKAS, Chem. Ber. 97, 2857 (1964); 98, 548 (1965)
14) L. FARKAS, L. HÖRHAMMER, H. WAGNER, H. RÖSLER, R. GURNIAK, Chem. Ber. 97, 610 (1964)
15) V.D.N. SASTRI, T.R. SESHADRI, Proc. Ind. Acad. Sci. 23A, 273 (1946)
16) G. MAURER, Dissertation, München (1971)
17) H. WAGNER, G. FLORES, L. HÖRHAMMER, L. FARKAS und J. STRELISKY, Tetrahedron Letters 17, 1233 (1971)
18) K. FUKUI, T. MATSUMOTO und S. IMAI, Bull. chem. Soc. Japan 44, 1698 (1971)
19) S.M. KUPCHAN, C.W. SIGEL, R.J. HEMINGWAY, J.R. KNOX und M.S. UDAYAMURTHY, Tetrahedron 25, 1603 (1969)
20) V.V.S. MURTI und T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci. 30A, 78 (1949)
21) F. BOHLMANN und C. ZDERO, Tetrahedron Letters 3239 (1967)
22) L. FARKAS und J. STRELISKY, Tetrahedron Letters 187 (1970)
23) H.S. MAHAL und K. VENKATARAMAN, J. Chem. Soc. 569 (1936)
24) G. BARGELLINI und G.B. MARINI-BETTOLO, Gazz. chim. ital. 70, 170 (1940)
25) K. FUKUI, T. HORIE, M. TSUKAYAMA, M. MASUMURA und M. NAKAYAMA, Bull. chem. Soc. Japan 44, 3198 (1971)
26) K. FUKUI, M. NAKAYAMA und T. HORIE, Bull. chem. Soc. Japan 42, 2327 (1969)
27) W. BAKER, J. chem. Soc. (London) 1381 (1933); 1953 (1934)
28) M.S. MAHAL und K. VENKATARAMAN, J. chem. Soc. (London), 1767 (1934); 868 (1935)

29) T.A. GEISSMAN, Prof. Dr., Privatmitteilung, University of California, USA
30) H. PACHECO und A. GROUILLER, Bull. Soc. chim. France 783 (1965)
31) A. EINHORN und F. HOLLANDT, Liebigs Ann. Chem. 301, 95 (1898)
32) W. HERZ, Prof. Dr., Privatmitteilung, Universität Tallahasee/Florida, USA
33) K. NAKAZAWA und T. MIYATA, Yakugaku Zasshi 82, 927 (1962), C.A. 58, 4504 (1963)
34) N. MORITA, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 58 (1960)
35) J. CHOPIN und M. CHADENSON, Compt. rend. 247, 1625 (1958)
36) T.A. GEISSMAN und T.G. HALSALL, J. Am. Chem. Soc. 73, 1282 (1951)
37) L. FARKAS, M. NOGRADI, W. SUDARSANAM und W. HERZ, J. Org. Chem. 31, 3228 (1966)
38) H.H. LEE und C.H. TAN, J. Chem. Soc. 2744 (1965)
39) A. BELLINO, P. VENTURELLA, S. CUSMANO, Ann. chim. (Rome) 52, 795 (1962)
40) L. QUIJANO, F. MALANCO, T. RIOS, Tetrahedron 26, 2851 (1970)
41) L. FARKAS, M. NOGRADI und B. VERMES, Chem. Ber. 99, 3222 (1966)
42) D.M. SMITH, C.W. GLENNIE und J.B. HARBORNE, Phytochemistry 10, 3115 (1971)
43) R. KUHN und J. LÖW, Chem. Ber. 77, 202 (1944)
44) J. ALLAN, R. ROBINSON, J. Chem. Soc. (London) 127, 2334 (1926)
45) J. ALLAN, R. ROBINSON, J. Chem. Soc. (London) 125, 2192 (1925)
46) L. FARKAS, L. HÖRHAMMER, H. WAGNER, H. RÖSLER, R. GURNIAK, Chem. Ber. 97, 1666 (1964)
47) H. HEY und L. LOBO, J. Chem. Soc. (London) 2251 (1954)
48) K.W. MERZ, J. PINK, Arch. Pharm. 289, 347 (1956)
49) A. VOGEL, Pract. org. chem. 3rd. Ed., Longmans 1959, s. 794
50) A. LOVECY, R. ROBINSON, S. SUGASAWA, J. Chem. Soc. 817 (1930)
51) W. GOPINATH, R. GOVINDACHARI, N. VISWANATHAN, Chem. Ber. 92, 1657 (1959)
52) W. BAKER, R. NODZU und R. ROBINSON, J. Chem. Soc. 74 (1929)
53) J. CHOPIN, D. MOLHO, M. PACHECO und C. MENTZER, Bull. Soc. chim. France 202 (1957)
54) H. MEYER, Monatshefte für Chemie 22, 428 (1901)
55) B.F. ANDERSON, L.H. BRIGGS, T. CEBALDO und M.A. TROTMAN, J. Chem. Soc. 1026 (1964)
56) S.E. FLORES und I. HERRAN, Tetrahedron (London) 2, 308 (1958)
57) SHIBATA, J. Pharm. Soc. Japan 63 (1927)

58) R.L. SHRINER, E.J. MATSON, R.E. DAMSCHRODER, J. Am. Chem. Soc. 61, 2322 (1939)
59) R. GOTTLIEB, M. TAVEIRA, J. Org. Chem. 26, 2449 (1961)
60) G. de LAIRE, F. TIEMANN, Chem. Ber. 26, 2025 (1893)

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich dem Deutschen Akademischen Austauschdienst, für die mir in großzügiger Weise gewährte Unterstützung während der gesamten Studien- und Promotionszeit.

Herrn Professor Dr. L. Farkas und Herrn Dr. J. Strelisky, Ungarische Akademie der Wissenschaften, Budapest, möchte ich für anregende Diskussionen und Unterstützung während der Synthesearbeiten meinen herzlichen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f

25.10.1940	Gonzalo Flores, geb. in Quito - Ecuador als Sohn des Kaufmanns Gonzalo Flores + und seiner Frau Isabel, geb. Ochoa
1946-1952	Volksschule in Quito
1952-1958	Gymnasium in Quito, Abitur
1959	Ankunft in die BRD, Besuch des Goethe-Instituts
1959-1960	Hilfsarbeiter in einer Münchner Maschinenfabrik
1960-1962	3-semestriges Probestudium, Univ. Würzburg
1962	Studium der Chemie, Univ. Würzburg
1968	Diplom-Hauptexamen in Chemie, Univ. Würzburg
1969-1972	Ausarbeitung der vorliegenden Promotionsarbeit im Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München. Anleitung: Professor Dr. H. Wagner